



UNIVERSIDADE DE
SANTIAGO DE COMPOSTELA

TESE DE DOUTORAMENTO

EFECTO DUN ESTÍMULO
POTENCIADOR NA ACTIVIDADE
NEURONAL DA CORTEZA MOTORA,
PUTAMEN E AMÍGDALA

María del Pilar Montes Lourido

Asdo.:

Programa de Doutoramento (RD 1393/2007)
Facultade de Medicina
Santiago de Compostela

2016



Santiago de Compostela, 29 de Marzo de 2016

D. Francisco González García, Catedrático de Oftalmoloxía da Universidade de Santiago de Compostela, como Director da presente Tese, e Dna. Rosa María Señarís Rodríguez como Titora, Catedrática de Fisioloxía da Universidade de Santiago de Compostela,

INFORMAN

Que a presente tese titulada “Efecto dun estímulo potenciador na actividade neuronal da corteza motora, putamen e amígdala” foi realizada nos Departamentos de Ciruxía e de Fisioloxía da Universidade de Santiago de Compostela por Dona María del Pilar Montes Lourido.

Que o citado traballo posúe todas as esixencias científicas e formais requeridas pola normativa vixente para optar ao título de Doutora pola Universidade de Santiago de Compostela.

Por tanto, emitimos un informe favorable e autorizámola para a súa presentación e defensa pública.

Asdo. Francisco González García

Asdo. Rosa María Señarís Rodríguez

Asdo. María del Pilar Montes Lourido

A realización de esta Tese Doutoral foi financiada polos seguintes proxectos, axudas e contratos:

- Integración visual, auditiva e motora nos Ganglios Basais. (BFU2010-14968). Ministerio de Educación y Ciencia (MEyC).
- Estudo da actividade neuronal ante unha tarefa multisensorial. (10PXIB208126PR). Xunta de Galicia.
- Bolsa de mobilidade do Národný štipendijný program para estudantes predouctorais (2014) . Slovenskej Republiky.
- Instituto de Salud Carlos III, ISCIII/RD12/0034/0017, cofinanciado FEDER.

*Para Sabrina,
sen ela non tería sido posible este reto.*



AGRADECEMENTOS

Ao rematar un traballo tan arduo e cheo de dificultades como é o desenvolvemento dunha Tese Doutoral o sentimento de alivio e satisfacción é tan grande que é difícil atopar palabras que describan este momento. Sen embargo, isto non sería posible sen a axuda de moitas persoas, que ao longo destes anos, fixeron posible que este traballo chegase a término.

Os meus agradecementos máis especiais son para Sabrina. Sen o seu cariño e apoio non tería sido posible levar a cabo esta tarefa. Estar a km de distancia non foi fácil, pero só podo pensar na nova etapa que vai comezar. Son moi feliz ao teu lado. Gracias.

Quero expresar o meu agradecemento ás miñas compañeiras de grupo María e Ana. Sempre dispostas a axudar e a ensinarme cousas, e foron moitas as veces que necesitei a súa axuda. Agradecementos tamén a Francisco González García, director de esta Tese, por darme a oportunidade de traballar no seu grupo de investigación.

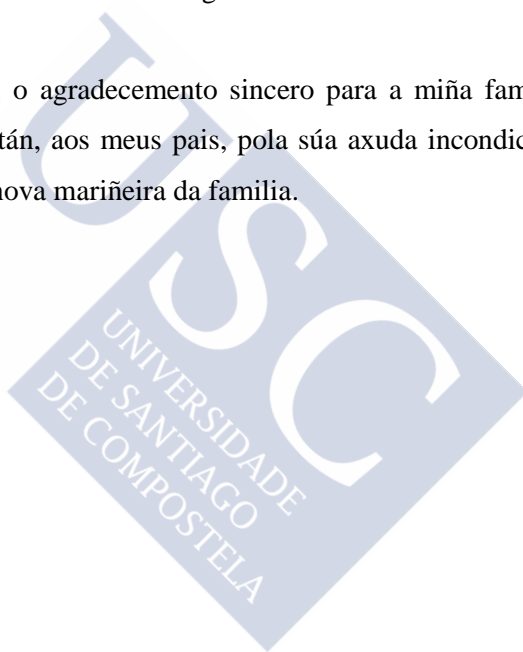
Agradecementos o/as amigo/as que compartiron esta aventura de ser estudante de doutorado: mención especial a Rocío Martínez-Regueiro, que comezou este ano o seu primeiro ano como estudante de Doutorado. Son tantos os momentos compartidos durante estes anos que son difíciles de contar. Gracias por todo Ro. A Helena, que recén comeza a súa andaina en Milladoiro. Son moitas as cousas vividas durante este tempo e espero que o futuro nos siga mantendo preto. Gracias Con H. A Iria Tilves, que nos demostrou a todos que si se podía sacar o PIR. Aos novo/as amigo/as ilicitáns por brindarme sempre bos recibimentos en Elche. Aos integrantes do grupo “Neurogente que mola”. A Cris, Laura e Aitana polos seus menús exóticos que salvan o mundo. Gracias

Tamén teño que agradecer ao Národný štipendijný program Slovenskej republiky por ser unha das beneficiarias das bolsas de mobilidade para estudantes predoutorais, o que me permitiu desfrutar

dunha estancia de 3 meses en Bratislava no Institute of Experimental Pharmacology e Toxicology. Debo agradecer a Dra. Zdenka Gasparova a súa amabilidade, apoio profesional e persoal durante a miña estancia no seu grupo. Quero expresar o meu agradecemento tamén a Veronika Stara por toda a axuda durante a miña estancia e por todos os bos momentos pasados xuntas. Espero verche pronto, esta vez en España. Aproveito para agradecer tamén a Julia Polakova todas as charlas en eslovaco.

Finalmente debo agradecer a todo o persoal do Animalario da Facultade de Medicina da USC a súa gran labor na estabulación e coidado dos animais.

Por suposto, o agradecemento sincero para a miña familia. Aos avós, que xa non están, aos meus pais, pola súa axuda incondicional e a miña irmá Olaya, a nova mariñeira da familia.



RESUMO

Está amplamente demostrado que a aplicación de estímulos sensoriais como medio de estimulación para o cerebro mellora o rendemento en actividades memorísticas e atencionais (Basaglia-Pappas e cols., 2013; Crystal e cols., 1989; Fornazzari e cols., 2006; Lancioni e cols., 2013a, b; Simmons-Stern e cols., 2010; Thompson e cols., 2005; Wittwer e cols., 2013; Zare e cols., 2010). O uso de estímulos auditivos e visuais tamén se utilizan como unha ferramenta terapéutica para a mellora de trastornos da marcha en pacientes con enfermidades neurodexenerativas, como no caso da enfermidade de Parkinson (Arias e Cudeiro, 2008; de Dreu e cols., 2012; Fernandez-Del-Olmo e cols., 2013; Griffin e cols., 2011; Jiang e Norman, 2006; Lee e cols., 2012; Lewis e cols., 2000; Luessi e cols., 2012; Wang e cols., 2008).

É polo tanto importante coñecer os mecanismos neuronais mediante os cales estes estímulos melloran o rendemento das función motoras, perceptivas, atención ou memorísticas.

O presente traballo de investigación propón describir as características da actividade neuronal da corteza premotora, o putamen e a amígdala durante a realización dunha tarefa visuomotora que require dun movemento para recibir unha recompensa. O obxectivo deste traballo é estudar a influencia da presentación de estimulación visual, xunto coa presenza ou ausencia dun estímulo potenciador, na actividade neuronal das citadas áreas. Para realizar este estudo rexistrouse a actividade unitaria neuronal de dous monos rhesus (*Macaca mulatta*) nas estruturas mencionadas durante a execución dunha tarefa visuomotora.

Este traballo proporciona un maior coñecemento das funcións neuronais das áreas estudadas en relación co procesamento dun estímulo potenciador, contibuíndo a entender cómo este tipo de estímulos pode actuar sobre a percepción, a acción motora ou sobre diferentes procesos cognitivos.

Palabras chave: Potenciador, corteza premotora, putamen, amígdala,
Macaca mulatta.



RESUMEN

Esta ampliamente demostrado que la aplicación de estímulos sensoriales como estimulación cerebral mejora el rendimiento en actividades memorísticas y atencionales (Basaglia-Pappas y cols., 2013; Crystal y cols., 1989; Fornazzari y cols., 2006; Lancioni y cols., 2013a,b; Simmons-Stern, Budson, y Ally, 2010; Thompson, Moulin, Hayre, y Jones, 2005; Wittwer, Webster, y Hill, 2013; Zare, Ebrahimi, y Birashk, 2010). El uso de estímulos auditivos y visuales también se utilizan como una herramienta terapéutica para mejorar trastornos de la marcha en pacientes con enfermedades neurdegenerativa, como en el caso de la enfermedad de Parkinson (Arias y Cudeiro, 2008; de Dreu y cols., 2012; Fernandez-Del-Olmo y cols., 2013; Griffin y cols., 2011; Jiang y Norman, 2006; Lee y cols., 2012; Lewis y cols., 2000; Luessi y cols., 2012; Wang y cols, 2008).

Es por lo tanto importante conocer los mecanismos neuronales mediante los cuales estos estímulos mejoran el rendimiento de las funciones motoras, perceptivas, atencionales o memorísticas.

El presente trabajo de investigación propone describir las características de la actividad neuronal de la corteza premotora, el putamen y la amígdala durante la realización de una actividad visuomotora que requiere de un movimiento para recibir una recompensa. El objetivo de este trabajo es estudiar la influencia de la presentación de estimulación visual junto con la presencia o ausencia de un estímulo potenciador sobre la actividad neuronal de las citadas áreas. Para realizar este estudio se registró la actividad unitaria neuronal de dos monos rhesus (*Macaca mulatta*) en las estructuras mencionadas durante la ejecución de una tarea visuomotora.

Este trabajo proporciona un mayor conocimiento respecto a las funciones neuronales de las áreas estudiadas en relación con el procesamiento de un estímulo potenciador, contribuyendo a entender

cómo este tipo de estímulos puede actuar sobre la percepción, la acción motora o sobre diferentes procesos cognitivos.

Palabras clave: Potenciador, corteza premotora, putamen, amígdala, *Macaca mulatta*.



SUMMARY

It has been demonstrated that the delivery of sensory stimulus for brain stimulation improves attentional and memoristic abilities in several neurodegenerative diseases (Basaglia-Pappas and cols., 2013; Crystal e cols., 1989; Fornazzari and cols., 2006; Lancioni and cols., 2013a,b; Simmons-Stern and cols., 2010; Thompson and cols., 2005; Wittwer and cols., 2013; Zare and cols. 2010),. The use of auditory and visual stimuli are also used as a therapy tool for improving gait disorders in patients with Parkinson's disease (PD) (Arias and Cudeiro, 2008; de Dreu and cols., 2012; Fernandez-Del-Olmo and cols., 2013; Griffin and cols., 2011; Jiang and Norman, 2006; Lee and cols., 2012; Lewis and cols., 2000; Luessi and cols., 2012; Wang and cols., 2008).

It is important to improve our knowledge regarding the mechanisms by which sensory stimuli improve perceptual, attentional or memoristic abilities.

The present research aims to describe the characteristics of the neuronal activity of the premotor cortex, putamen and amygdala during the performance of a visuomotor task that requires a movement to obtain a reward. The objective of our work was to study the influence of visual stimulation along with an enhancer on neuronal activity of the above brain areas. To carry out this study single unit extracellular recordings were performed on two monkeys rhesus (*Macaca mulatta*) trained in the performance of a visuomotor task. Our results provide a better knowledge about how this brain areas operate in relation to the processing of an enhancer stimulus, thus contributing to a better understanding of how these stimuli can influence perception, motor action or cognitive processes.

Keywords: Enhancer, premotor cortex, putamen, amygdala, *Macaca mulatta*.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas

I. INTRODUCCIÓN	25
1. Estímulos potenciadores	25
1.1. Tipos de estímulos potenciadores	25
2. A Corteza Premotora dorsal (PMd).....	27
2.1. PMd e o control do movemento	28
2.2. PMd e o procesamento de estímulos visuais	29
2.3. PMd e o procesamento da recompensa	29
3. O Putamen	30
3.1. O Putamen e o control motor	32
3.2. O Putamen e o procesamento de estímulos sensoriais	32
3.3. O Putamen e o procesamento da recompensa	33
4. A Amígdala	34
4.1. A amígdala e a súa relación coa actividade motora	35
4.2. A amígdala e o procesamento de estímulos sensoriais	36
4.3. A amígdala e o procesamento da recompensa	37
5. Aprendizaxe por condicionamento operante	38
II. HIPÓTESE E OBXECTIVOS	43
III. MATERIAL E MÉTODOS	47
1. Preparación do animal	47
2. Tarefa e sistema de estimulación.....	49
3. Rexistro da actividade neuronal	52
4. Análise dos datos.....	54
5. Histoloxía	56
IV. RESULTADOS	59
1. Actividade neuronal rexistrada en PMd	62
1.1. Neuronas relacionadas co estímulo visual	62

1.2. A influencia da acción motora sobre a actividade neuronal.....	64
1.3. A influencia da recompensa sobre a actividade neurona	68
1.3.1. Neuronas sen expectativa de recompensa.....	68
1.3.2. Neuronas de expectativa de recompensa e asociadas ao ‘Potenciador’	72
2. Actiividade neuronal rexistrada no Putamen.....	75
2.1. Neuronas relacionadas simultáneamente coa acción motora e co ‘Potenciador’	75
2.2. Neuronas relacionadas coa recompensa e co ‘Potenciador’	78
3. Actiividade neuronal rexistrada na amígdala	82
3.1. Neuronas relacionadas coa presentación do estímulo ‘Potenciador’	82
3.2. Neuronas relacionadas coa recompensa.....	85
V. DISCUSIÓN.....	91
1. Actiividade neuronal en PMd.....	92
1.1. Neuronas relacionadas co estímulo visual	92
1.2. Neuronas relacionadas coa acción motora	93
1.3. Neuronas con expectativa de recompensa e asociadas ao ‘Potenciador’ e neuronas sen expectativa de recompensa	95
2. Actiividade neuronal no Putamen	97
2.1. Neuronas relacionadas coa acción motora e o ‘Potenciador’	97
2.2. Neuronas relacionadas coa recompensa e o ‘Potenciador’	98
3. Actiividade neuronal rexistrada na amígdala	99
3.1. Neuronas relacionadas coa presentación do estímulo ‘Potenciador’	99
3.2. Neuronas relacionadas coa recompensa.....	101
VI. CONCLUSIÓN.....	107
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
VIII. LISTA DE FIGURAS	125

Lista de Abreviaturas

ABL: Amígdala Basolateral.

AMS: Área Motor Suplementaria.

EA: Enfermidade de Alzheimer.

EC: Estímulo Condicionado.

EMT: Estimulación Magnética Transcraneal.

EP: Enfermidade de Parkinson.

GB: Ganglios da Base.

GPe: Globo Pálido externo.

GPI: Globo Pálido interno.

IRM: Imaxe Resonancia Magnética.

NAc: Núcleo accumbens.

PMd: Corteza Premotora dorsal.

PMDc: Corteza premotora dorsal parte caudal.

PMDr: Corteza premotora dorsal parte rostral.

PMVc: Corteza premotora ventral parte caudal.

PMVr: Corteza premotora ventral parte rostral.

SMA: Area motora suplementaria.

SN: Sustancia Nigra.

SNr: Sustancia Nigra reticulada.



María de los Ángeles Alvariño González (Serantes, Ferrol, 3 de outubro de 1916-La Jolla, California, 29 de maio de 2005) foi unha importante oceanógrafa galega.

I.INTRODUCCIÓN

Oceanógrafa de profesión, Ángeles Alvariño foi a primeira muller a bordo dun barco británico de investigación en calidade de científica. Participou en varias expedicións e cruceiros científicos no Atlántico e Pacífico, a bordo de buques oceanográficos de Inglaterra, Estados Unidos, España e México. Foi unha muller precursora na investigación oceanográfica española e destacada científica internacional. Efectuou a súa investigación sobre plancton e correntes e dinámina oceánica. Chegou a descubrir 22 especies novas de organismos mariños, e quedou inmortalizada no nome científico de dous exemplares planctónicos: o quetognato *Aidanosagitta alvarinoae* (Pathansali, 1974) e a hidromedusa *Lizzia alvarinoae* (Segura, 1980).

I.INTRODUCCIÓN

1.Estímulos potenciadores

Un potenciador é un estímulo importante que ten a capacidade de influír nas consecuencias provocadas pola presentación doutro estímulo ao cal acompaña. O potenciador normalmente vai a influír aumentando o efecto do estímulo co que se presenta. Neste traballo utilizamos un estímulo visual como potenciador doutro estímulo visual que determina a obtención ou non dunha recompensa (Figura 1).



Figura 1: *Diferentes exemplos de estímulos Potenciadores. (A) Estímulo visual utilizado como 'Potenciador' no noso proxecto. (B) Círculos no chan utilizados como estímulos 'Potenciadores' en pacientes con Enfermidade de Parkinson para favorecer zancadas mais longas. (C) Actividades musicais en pacientes con Enfermidade de Alzheimer utilizadas como estímulos 'Potenciadores' de procesos atencionais e memorísticos.*

1.1.Tipos de estímulos potenciadores

Existen numerosos exemplos de potenciadores. Un tipo moi estudado son os potenciadores cognitivos, que melloran diferentes procesos mentais. A Enfermedade de Alzheimer (EA), unha das formas máis comúns de demencia, caracterízase por unha diminución xeral e progresiva da función cognitiva que se presenta tipicamente por primeira vez como deterioro da memoria episódica. Son moitos os investigadores, familiares e coidadores que consideran a música un potenciador cognitivo beneficiando a estes enfermos a pesares do deterioro xeral que presentan. Hai traballos que demostran que pacientes que presentan deterioro cognitivo grave poden aprender a tocar ou a cantar cancións novas (Crystal e cols., 1989; Fornazzari e cols., 2006) ou recordar e recoñecer cancións coñecidas (Cuddy e Duffin, 2005; Vanstone e cols., 2009). Tamén se describiron momentos de lucidez extrema en pacientes con estadios máis avanzados de EA en resposta a cancións destacadas ao longo da súa vida (Hayden, 2007).

Ademais obsérvase un beneficio no rendemento destes pacientes en probas cognitivas cando as realizan escoitando música, conseguindo recordar acontecementos actuais se os cantan a ritmo de cancións populares, ou recordar nova información se está vai acompañada de música (Simmons-Stern e cols., 2010; Thompson e cols., 2005).

A Enfermedade de Parkinson (EP) relacionase cunha progresiva dexeneración das neuronas que producen dopamina na Sustancia Nigra (SN) (Dauer e Przedborski, 2003) o que provoca alteracións motoras e sensorias, tales como bradicinesia (lentitude de movementos), hipocinesia (movementos reducidos), tremor, rixidez, e alteracións posturais e da marcha (zancadas mais cortas e flexións inadecuadas de cadeira, nocello e xeonllo) (Knutsson, 1972; Lang e Lozano, 1998; Marsden, 1994; Ueno e cols., 1993).

Hai estudos que suxiren que os pacientes con EP camiñan mellor, dan zancadas mais longas e teñen unha maior velocidade da marcha se son axudados dun estímulo visual (marcas no chan, por exemplo) que lles indiquen o camiño (Bagley e cols., 1991; Baroni e cols., 1984). A eficacia de presentar claves visuais na EP que faciliten a actividade locomotora foi descrito por Martin en 1967 e posteriormente por Forssberg (Forssberg e cols., 1984) os cales estudaron os efectos de sinais visuais sobre as dificultades na marcha de pacientes con EP. Estes autores observaron que as sinais auditivas axudaban a ter unha marcha mais rápida e fluída e que as sinais visuais (marcas no chan) axudaban a que a zancada fose mais longa.

O mecanismo polo cal os estímulos auditivos e visuais axudan a coordinar movementos está por determinar. Non obstante existen evidencias de que os ganglios da base desempeñan un papel importante na realización dunha secuencia motora repetitiva. (Agostino e cols, 1992; Nakamura e cols., 1978). Acorde co modelo de inhibición do control motor, os ganglios basais son esenciais para inhibir circuítos que compitan coa corteza motora para executar así un programa motor óptimo (Mink, 1996; Nambu e cols., 2000). Pero na EP apréciase unha disfunción dos ganglios basais que podería afectar a esta actividade inhibitoria o que provocaría os síntomas motores que manifestan estes pacientes, como son dificultades para iniciar secuencias de movementos ou

movimientos enlentecidos (Cantello e cols., 1991; Kleine e cols., 2001; Valls-Sole e cols., 1994).

Pero ademais desta anormalidade nos circuítos inhibitorios, a hipoactivación de áreas motoras corticais da lugar a bradicinesia. Estudos con primates non humanos revelaron que as neuronas do globo pálido en actividade fásica serven como unha sinal interna que indica o inicio e o fin dun movemento. (Brotchie e cols.,1991). Varios autores suxeriron que os estímulos predictivos externos, visuais ou auditivos, teñen a capacidade para desencadear unha secuencia motora en pacientes con EP, pese ao deterioro de núcleos como o globo pálido (Cunnington e cols.,1995; Morris e cols., 1994).

Existen ademais outros estímulos potenciadores que non son potenciadores cognitivos, e que poderíamos chamar potenciadores sensoriais. O umami (glutamato monosódico) é un potenciador doutros sabores que fai mais apetitosos os alimentos que acompaña. Esta característica sitúa ao umami como candidato para reducir o contido de sodio en diferentes produtos alimenticios (Matsunami e cols., 2000).

Pero non todos os potenciadores teñen efectos positivos para o individuo. Os estímulos relacionados con sustancias adictivas por exemplo, actúan como potenciadores para consumir esas sustancias, activando circuítos asociados a recompensa, que favorecen o recordo e a realización de patróns condutuais (Everitt e Robbins, 2005).

2.A Corteza Premotora dorsal (PMd)

A área F2 é unha zona cortical (Matelli e cols., 1991) situada na zona caudal da área 6 e é coñecida como corteza dorsal premotora (PMd) (Figura 2). Diferentes estudos demostraron que as neuronas da PMd aumentan a súa frecuencia de descarga antes e durante a execución de movementos relacionados co brazo, ademais é unha área que está relacionada coa planificación e a realización de movementos dirixidos a metas (Weinrich e Wise, 1982; Kurata, 1994).

A corteza PMd recibe información anatómica da corteza parietal posterior (Caminiti e cols., 1996), a súa vez proxecta información cara a médula

espinal (Dum e Strick, 2002) e cara a corteza motora primaria (Matsumura e Kubota, 1979).

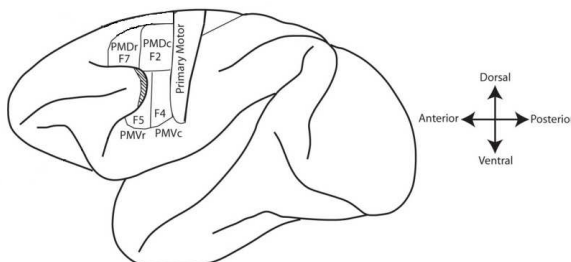


Figura 2: División da corteza motora de mono Rhesus (*Macaca mulatta*). PMDr: Corteza premotora dorsal parte rostral, tamén chamada F7. PMDc: Corteza premotora dorsal, parte caudal, tamén chamada F2. PMVr: Corteza premotora ventral, parte rostral, tamén chamada F5. PMVc: Corteza premotora ventral, parte caudal, tamén chamada F4. Tomado de Graziano, 2008.

2.1.PMd e o control do movement

A actividade anticipatoria nas neuronas da corteza PMd, suxire que esta estrutura contribúe á planificación de movementos (Weinrich e Wise, 1982; Wise e cols., 1996).

Sen embargo, a actividade da corteza PMd non só está relacionada coa preparación do movement, senón tamén co control do movement en si, é dicir, con accións dirixidas a un obxectivo determinado.

As neuronas de PMd son particularmente activas durante o período da preparación motora e a súa relación con tarefas de asociación visuomotoras (Mitz e cols., 1991; Weinrich e Wise, 1982; Wise e cols., 1996).

2.2.PMd e o procesamento de estímulos visuais

Unha porcentaxe significativa das neuronas da corteza PMd responden tamén ante a presentación de obxectos visuais que impulsan a realización dun movemento (Weinrich e Wise, 1982). Estes cambios non se interpretaron como un procesamento verdadeiramente visual polas neuronas da corteza PMd, senón como un procesamento dos estímulos relacionados coa conduta motora. Sen embargo, posteriormente demostrouse que as neuronas da corteza PMd si que

responden a estímulos visuais (Fogassi e cols., 1999; Matelli e cols., 1998), sendo estas respostas visuais non relacionadas co obxectivo do movemento.

A corteza PMd caracterizouse primeiramente pola súa implicación nos comportamentos guiados por información visual xa que as neuronas da corteza PMd responde á aparición de sinais visuais (Godschalk e cols., 1981; Kubota e Hamada, 1978; Rizzolatti e cols., 1981) e aumentan a súa frecuencia de descarga durante a preparación e a execución de movementos baixo o control visual (Godschalk e cols., 1985; Mushiake e cols., 1991; Weinrich e Wise, 1982).

2.3.PMd e o procesamento da recompensa

A modulación relacionada coa recompensa na área premotora atribuíse a factores relacionados co comportamento. O vínculo entre a corteza premotora e o sistema de recompensa permitiría, manipulando a obtención o non dunha recompensa, reforzar un comportamento ventaxoso e extinguir un comportamento non desexado (St Peter Pipkin e Vollmer, 2009).

Pastor-Bernier e Cisek rexistraron a actividade das neuronas en PMd mentras un mono rhesus realizaba unha tarefa onde se manipulaba o valor da recompensa (Pastor-Bernier e Cisek, 2011) e atoparon que as neuronas de PMd aumentaban a súa frecuencia de descarga cando se incrementaban as recompensas e os castigos. Rexistrando a actividade de neuronas da corteza PMd, Roesch e Olson, indicaron que a anticipación da recompensa exercía un efecto sobre a actividade neuronal desta poboación, facendo que a actividade se incrementase despois da presentación da sinal da recompensa (Roesch e Olson, 2003).

Sen embargo, a actividade relacionada coa recompensa que foi atopada nas áreas premotoras, relacionase máis ben en estes estudos, co nivel motivacional e a disposición do animal para a preparación do movemento, e non pola representación do valor dunha recompensa esperada.

3.O Putamen

O putamen sitúase entre a ínsula e o núcleo caudado e constitúe xunto con este último, o núcleo estriado (Figura 3). O putamen ten un papel primordial na función motora, e forma parte da vía directa e indirecta dos Ganglios Basais (GB). A vía directa relacionase con unha activación das neuronas do estriado que envían as súas conexións inhibitorias ao globo pálido interno e á sustancia negra reticulada, pola contra a vía indirecta provoca a desinhibición dos núcleos de saída dos GB, e ao aumentar a actividade destes núcleos, os cales envían as súas conexións inhibitorias ao tálamo e ao tronco encefálico, dan lugar a unha inhibición dos movementos. (Gonzales e cols., 2013; Wang e cols., 2015). Tamén se coñece a existencia dunha vía hiperdirecta, que provoca o bloqueo da vía directa a través do núcleo subtalámico (Aron e Poldrack, 2006; Nambu e cols., 2002) dando lugar á inhibición motora.

Dado que o putamen é o núcleo de entrada dos GB (recibe numerosa información doutras estruturas do cerebro, como son a corteza e o tálamo) considérase un núcleo fundamental na integración e o procesamento da información nos GB. O putamen envía a información eferente a través de envías proxeccións GABAérxicas ao Globo Pálido externo (GPe), ao Globo Pálido interno (GPi) e á Sustancia Nigra reticulada (SNr), así como ao núcleo dopaminérxico do mesencéfalo (Marchand, 2010).

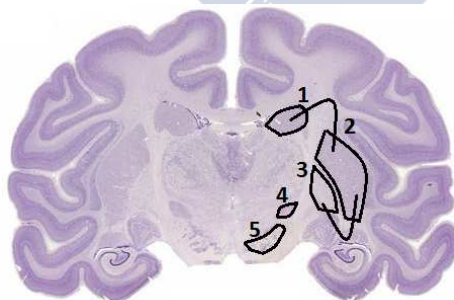


Figura 3: Corte coronal do cerebro de mono Rhesus (*Macaca mulatta*) 10.65 mm anterior respecto ao eixe interaural (Paxinos e cols., 2000) mostrando os ganglios basais: o núcleo caudado (1), o putamen (2), o globo pálido (3), o núcleo subtalámico (4) e a sustancia negra (5). Tomado de www.brainmuseum.org (xullo, 2012).

A maioría das neuronas de tamaño intermedio do putamen pertencen á categoría das neuronas de proxección medianas espinosas (Figura 4). O nome destas neuronas refírese ao feito de que as súas dendritas, que irradian e se ramifican en todas as direccións, están densamente cubertas por espiñas (Braak, 1982).

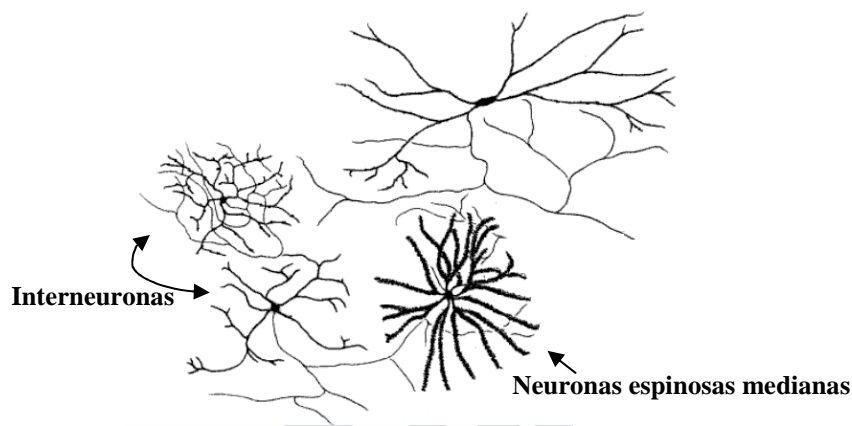


Figura 4: Tipos neuronais que podemos atopar no putamen. Modificado de Nieuwenhuys, 2009.

A zona dorsalateral do putamen relacionase con funcións sensoriomotoras e recibe aferentes corticais da área motora primaria, premotora, suplementaria así como da corteza somatosensorial (Flaherty e Graybiel, 1993; Inase e cols., 1999; Jones e cols., 1977; Kunzle, 1978; Malach e Graybiel, 1986; Takada e cols., 1998).

O putamen precomisural relacionase con funcións asociativas e recibe aferencias de áreas corticais asociativas como prefrontal, temporal, parietal posterior, corteza preoccipital así como campo ocular frontal campo ocular suplementario (Cheng e cols., 1997; Parthasarathy e cols., 1992; Saint-Cyr e cols., 1990; Yeterian e Pandya, 1998). A parte ventromedial do putamen relacionase co procesamento das emocións e recibe conexións aferentes do hipocampo, áreas prélimbicas da corteza e da amígdala subcortical. (Parent e Hazrati 1995; Haber 2003).

Ainda que a función pola que é coñecido o putamen é polo control motor, tamén compre mencionar que é unha estrutura relacionada co procesamento de emocións e con diversas funcións cognitivas (Krstonošić et al. 2012).

3.1.O putamen e o control motor

O putamen ten un papel relevante na execución de movementos. A través da corteza motora o putamen recibe información motora, enviando ese a súa vez a información a outros núcleos dos GB. Finalmente, os núcleos de saída dos GB (o GPi e a SNr) serán os encargados de enviar información motora á corteza a través do tálamo (Alexander e cols., 1986, 1990; DeLong e Georgopoulos, 2011; DeLong e Wichmann, 2007). Un dos circuitos máis investigados no putamen é o ‘circuíto motor’ o cal xoga un papel determinante para entender os trastornos do movemento.

De forma convencional a actividade motora do putamen foi estudada usando tarefas operantes nas cales o animais son adestrados e aprenden asociacións entre un certo estímulo e unha resposta en particular (Afanas'ev e cols., 2004; Filatova e cols., 2004; Jaeger e cols., 1995)

Jaegger e cols. (1995) estudaron neuronas do putamen que aumentaban a súa actividade durante a execución de varios movementos, mentres que Afanas'ev e Filatova (2004) defende o papel do putamen no control de movementos sucesivos e non con unha execución de movementos individuais.

Sen embargo é importante coñecer máis acerca deste circuíto, pois a disfuncionalidade das conexión cortico-estriatais resulta en multitude de enfermidades neurolóxicas, entre as que se atopa a EP. A desaparición da dopamina na sustancia negra, que enerva o estriado, é a principal causa da EP (Kish e cols., 1988).

3.2.O putamen e o procesamento de estímulos sensoriais

O putamen relacionase co procesamento de estímulos sensoriais. Esta información sensorial provén da corteza sensorial, da que recibe conexións directas (Kimura, 1986).

En 1992, Kimura, atopou en primates neuronas do putamen que se activaban ante a presentación de estímulos visuais. Estas neuronas agrupábanse en dúas poboacións en función do seu perfil de activación. Unha poboación mostraba unha alta activación ante os estímulos visuais que indicaban ao animal que debía realizar un movemento para obter unha recompensa e unha baixa

activación ante os estímulos visuais que indicaban que non debía realizar ningún movemento (Kimura, 1992).

A outra poboación neuronal mostraba a mesma actividade ante os dous tipos de estímulos visuais. Isto suxeriu que as neuronas do putamen procesan información visual relacionada ou non coa obtención da recompensa. Outros estudos confirmaron estes resultados (Graziano e Gross, 1993; Hikosaka e cols., 1989, 2000, 2002) entre eles o realizado polo noso grupo de investigación (Vicente e cols., 2012).

Numerosos estudos electrofisiolóxicos puxeron de manifesto a importancia do putamen na aprendizaxe asociativa. Demostrouse que este núcleo participa na aprendizaxe das relacións entre estímulos e as súas consecuencias (Blázquez e cols., 2002; Hadj-Bouziane e Boussaoud, 2003). Nun estudo realizado no noso grupo de investigación (Vicente e cols., 2012) atopouse que hai poboacións neuronais no putamen relacionadas co procesamento visual, ampliando os resultados atopados en 2008 tamén polo noso grupo de investigación (Romero e cols., 2008).

3.3.O putamen e o procesamento da recompensa

Diferentes estudos poñen de manifesto que neuronas do putamen actívanse pola presentación de estímulos que preceden a obtención de recompensa e existen evidencias que relacionan o putamen con procesos de aprendizaxe por recompensa (Cromwell e cols., 2005; Graybiel, 1995; Lau e Glimcher, 2007) ou activación por estímulos que predin recompensa (Blázquez e cols., 2002; Kimura, 1992).

A actividade neuronal do putamen ante a presentación da recompensa foi descrito por diversos autores. Apicella (Apicella e cols., 1997) e Ravel (Ravel e cols., 2003) describiron cambios de actividade do putamen en ensaios nos que o animal recibía recompensa sen requirimento motor nin presentación previa de estímulo.

Tamén se estudou o procesamento neuronal dos estímulos condicionados que prevén recompensa. Concretamente, nas tarefas de condicionamento operante os animais deben asociar un estímulo coa presentación da recompensa. Estes estudos demostraron que as neuronas do putamen cambian a súa actividade ante

os estímulos presentados antes da recompensa (Kimura e cols., 1984; Tobler e cols., 2003; Yamada e cols., 2004).

Ademais tamén se atoparon neuronas do putamen que se activan antes da presentación da recompensa, e son coñecidas como 'neuronas relacionadas coa expectativa de recompensa' (Hikosaka e cols., 1989; Schultz e Romo, 1992; Tremblay e cols., 1998).

Tamén se demostrou que o putamen se activa ante estímulos aversivos como un soplo de aire na cara do animal (Blazquez e cols., 2002; Yamada e cols., 2004) procesando así estímulos que desencadean tanto consecuencias positivas como consecuencias negativas.

4.A Amígdala

Aloxada na parte medial do lóbulo temporal dos primates, a amígdala, é unha estrutura cerebral formada por 3 núcleos principais e numerosos subnúcleos (Amaral e cols., 1992). Podemos dicir entón que a amígdala está composta por un grupo heteroxéneo de núcleos, diferentes na súa citoarquitectura e nas súas aferencias e eferencias (Aggleton e cols., 1980; Amaral e cols., 1992; Sah e cols., 2003; Swanson e Petrovich, 1998).

A amígdala recibe a sinal directa de moitas áreas corticais, incluíndo as áreas sensoriais (Amaral e cols., 2003; Everitt e cols., 1991; LeDoux e cols., 1990; LeDoux, 2000) e as cortezas prefrontal e orbitofrontal (Ghashghaei e Barbas, 2002), polo que se suxeriu o seu papel como modular principal da acción cortical.

En canto as súas proxeccións, seguen tamén un patrón distribuído, actuando tanto a nivel interno (Amaral e cols., 1992) como externo, enviando información ao hipotálamo (Petrovich e cols., 2001; Rempel-Clower e Barbas, 1998) o tálamo (LeDoux, 2000) e o núcleo caudado (Nauta, 1961).

En xeral esta estrutura encárgase do recoñecemento de estímulos emocionais, a iniciación de respostas motoras como resposta a eses estímulos e á asociación entre estímulos e as súas consecuencias, o que nos axudaría a establecer o significado emocional das diferentes situacións.

4.1.A amígdala e a súa relación coa actividade motora

A participación da amígdala nos procesos de control motor segue sendo pouco coñecida (Sagaspe e cols., 2011). Sagaspe e cols. (2011), propoñen que a actividade da amígdala podería contribuír aos efectos automáticos de emocións negativas nas accións motoras, mediante a inhibición da iniciación ou execución dos movementos en resposta aos estímulos de ameazas, directa ou indirectamente a través das interaccións da amígdala coa área motora suplementaria (SMA) e conexións con outras áreas motoras (Aron e Poldrack, 2006; Nambu e cols., 2002).

Ademais, a amígdala non só pode provocar a detención dun comportamento motor ante contextos emocionalmente significativos, a través das súas conexións con circuitos tronco encefálicos e vías motoras (Applegate e cols., 1983; LeDoux, 2000) senón que tamén contribúe a modular os programas motores en curso.

A amígdala realiza unha rápida integración entre as entradas emocionais e os procesos de resposta motora (Armony e cols., 1997). Nos animais, a estimulación eléctrica directa da amígdala pode provocar a interrupción da actividade motora, así como outras manifestacións atencionais ou emocionais tales como bradicardia e taquipnea (Applegate e cols., 1983).

Os cambios inesperados no medio que nos rodea poden levar á supresión das accións actuais ou previstas para poder adaptar a resposta. Ser capaz de inhibir de forma eficaz comportamentos que están en curso evitan que moitas situacións cotiás rematen nun desastre. Polo tanto, emocións provocadas pola percepción de estímulos ameazantes é probable que poidan exercer influencias directas na actividade motora incluso sen un control intencional (LeDoux, 2000), o que permite cambios rápidos nas accións en curso.

Por outro lado, os cambios rápidos no comportamento motor tamén se poden controlar voluntariamente co fin de axustarse a novas entradas sensoriais así como a novas metas.

As tarefas con sinais de detención son particularmente adecuadas para investigación do control inhibitorio, tanto da comportamento como neural, o que proporciona unha medida de inhibición que é independente da execución motora (Aron e Poldrack, 2006; Li e cols., 2006; Logan e cols., 1984)

Sagaspe e cols. (2011) deseñaron unha tarefa stop-sinal con un compoñente emocional na tarefa irrelevante que lles permitiu comparar as respostas do cerebro ante sinais requiren como obxectivo a detención dunha resposta motora.

4.2.A amígdala e o procesamento de estímulos sensoriais

En virtude das súas conexións coa corteza inferotemporal, pero tamén pola súa complexidade funcional e estrutural, a amígdala foi unha das estruturas subcorticais máis estudada a propósito das análises de estímulos visuais complexos.

A amígdala recibe a sinal directa de moitas áreas corticais, incluíndo as sensorias (Amaral e cols., 2003; Everitt e cols., 1991; LeDoux, 2000), orbitofrontal e prefrontal (Ghashghaei e Barbas, 2002), polo que se suxeriu o seu papel como modulador principal da actividade cortical.

Son estas conexións corticais (Barbas, 1993; Ghashghaei e Barbas, 2002) as que suxeriron que esta estrutura modularía o significado emocional dos estímulos (Barbas, 1995), activándose especialmente ante os estímulos inductores de medo ou ansiedade, máis significativos para a supervivencia (Phelps e LeDoux, 2005).

Ademáis a amígdala tamén xoga un papel fundamental na asociación entre sinais sensorias, produción motora e recompensa (Nakamura e cols., 1992; Nishijo e cols., 1988; Pratt e Mizumori, 1998; Schultz, 1998, 2002, 2006).

Para identificar estímulos relevantes e despois tomar unha decisión acorde, é necesario procesar información visual e auditiva. Son varios os estudos onde se atoparon respostas nas neuronas da amígdala ante estimulación visual e auditiva (Nakamura e cols., 1992; Leonard e cols., 1985; Sugase-Miyamoto e Richmond, 2005; Paton e cols., 2006; Kuraoka e Nakamura, 2012).

Nun estudo recente no noso grupo, vimos que a información auditiva e a visual non parece causar a mesma interacción nas neuronas da amígdala, sendo a información visual máis significativa á hora de provocar activación neuronal en esta área (Montes-Lourido, 2015). Isto pode deberse a que aínda que a amígdala recibe información de áreas auditivas (Romanski e LeDoux, 1992), estas poden

ser menos significativas que a información visual que recibe (Kuraoka e Nakamura, 2007).

Ademais a importancia de realizar un procesamento visual da información pode deberse a que o sistema visual inflúe no comportante máis que outras estimulación sensorias (Altmann, 1965; Redican e Mitchell, 1973).

Kuraoka e Nakamura (2007) estudaron as respostas de neuronas da amígdala ante estimulación visual (caras) e estimulación auditiva (voces, ruído) e atoparon que anque a maioría das neuronas respondían ante a estimulación visual, só un unha quinta parte das neuronas rexistradas mantiña unha boa resposta cando se presentaba o elemento auditivo.

4.3.A amígdala e o procesamento da recompensa

A amígdala é unha estrutura clave no sistema de recompensa do cerebro, e está implicada no comportamento dirixido a metas. As neuronas da amígdala responden a recompensas e a estímulos aversivos e están relacionadas coa expectativa de recompensa. Ademais procesan o valor positivo ou negativo dun estímulo durante a aprendizaxe (Bermudez e Schultz, 2010; Morrison e cols., 2011; Paton e cols., 2006).

Lesións na amígdala en roedores e en primates non humanos poñen de manifesto o papel desta estrutura no procesamento de estímulos relacionados ca obtención de recompensa (Baxter e Murray, 2002; Everitt e cols., 1991). Ademais, lesións na amígdala empeoran a capacidade de asociar estímulos coa obtención dunha recompensa (Gaffan e Harrison, 1987; Mishkin e Oubre, 1976; Murray e Mishkin, 1984; Murray e Mishkin, 1985; Spiegler e Mishkin, 1981). Estudos en humanos que presentaban dano na amígdala demostran que teñen cambios no procesamento da recompensa e alteracións de comportamento dirixido a metas (Bechara e cols., 1999; Brand e cols., 2007).

Estes estudos indican, polo tanto, que a amígdala ten un papel importante na asociación dun estímulo con unha recompensa, e indican que a amígdala é importante para recordar as características dun estímulo.

5. Aprendizaxe por condicionamento operante

Cando a presentación dun estímulo consegue modificar o noso comportamento podemos falar de que existe aprendizaxe. A función primordial da capacidade de aprender é desenvolver comportamentos que se adapten a un entorno que está cambiando constantemente. Un tipo de aprendizaxe é coñecido como aprendizaxe estímulo-resposta, que consiste na capacidade de aprender a executar un comportamento cando se presenta un estímulo determinado (Kirsch e cols., 2004; Rescorla, 1988). O comportamento referido podería ser unha resposta automática, como un reflexo de defensa, ou unha secuencia de movementos previamente aprendidos (Watson, 1994; Pavlov, 1927; Skinner, 1953; Watson, 1913). A aprendizaxe estímulo-resposta inclúe dúas categorías principais de aprendizaxe que foron amplamente estudadas: o condicionamento clásico e o condicionamento operante.

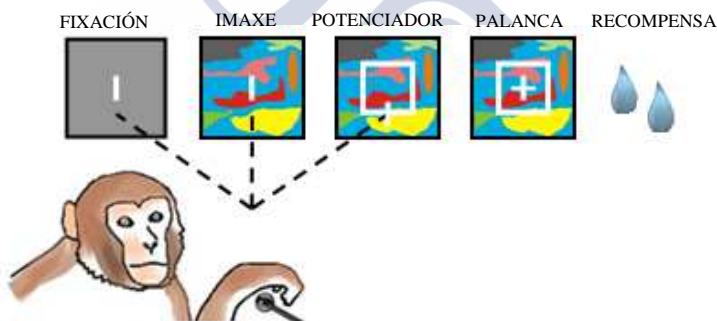


Figura 5: Esquema do paradigma conductual de condicionamento operante que se utilizou na tarefa utilizada neste traballo.

O condicionamento clásico enténdese como un tipo de aprendizaxe que provoca unha resposta involuntaria no suxeito (salivar, pechar os ollos en sinal defensiva), mentres que o condicionamento operante enténdese como un tipo de aprendizaxe que implica a emisión dunha resposta voluntaria por parte do suxeito (pulsar unha palanca na nosa tarefa) (Figura 5).

Para que se produza condicionamento necesítase que se dean os seguintes factores: contigüidade e continxencia. (Dickinson e Balleine, 1994). A contigüidade significa que unha recompensa ten que seguir a un estímulo condicionado (EC) ou a unha resposta con un intervalo duns poucos segundos. As recompensas que se producen antes dunha resposta non contribúen ao

aprendizaxe. Por continxencia enténdese que unha recompensa ten que asociarse mais frecuentemente a un estímulo que a ausencia de ese estímulo. A aparición do estímulo condicionado vai a predicir unha maior incidencia de recompensa, converténdose así nun factor de predición de recompensa.

A aprendizaxe por condicionamento operante implica a realización dunha acción como resposta a un estímulo. Cando a acción xera un efecto agradable falamos de reforzamento positivo, cando a acción evita un efecto desagradable estamos ante un reforzamento negativo. O condicionamento operante é o medio a través do cal nos beneficiamos da experiencia. Se, nunha situación concreta, a nosa resposta ten consecuencias favorables, tenderemos a dar esa resposta outra vez (Watson, 1994; Skinner, 1953; Watson, 1913). En ocasións é unha resposta que xa sabemos executar, o que significa que todo o que se require é un fortalecemento das conexións entre os circuitos neurais que detectan os estímulos relevantes e os que controlan a resposta relevante. Pero se se trata dunha resposta que non realizamos nunca é probable que a nosa execución sexa lenta e torpe. A medida que practiquemos a resposta, o noso comportamento farase mais rápido, fluído e automático. Noutras palabras, prodúcese unha aprendizaxe motora (Balleine e Dickinson, 1998; Tolman e Honzik, 1930).

Varios estudos demostraron que lesións na amígdala basolateral (ABL), o núcleo accumbens (NAc), núcleo mediodorsal do tálamo e a rexión prelámbica da corteza prefrontal, producen déficits na aprendizaxe por condicionamento operante. Os animais con lesións na ABL non eran capaces de codificar o valor dos estímulos presentados, polo que non discriminaban entre as accións que producían unha recompensa das que non as producían (Balleine e Dickinson, 1998; Balleine e cols., 2003; Corbit e cols., 2001,2003).

As recompensas para os animais encontráronse principalmente na natureza (alimentos ou líquidos con diferentes sabores). Estas recompensas son necesarias para a supervivencia, polo que o seu valor motivacional pode ser controlado e cuantificado en situacións de laboratorio.

A recompensa induce cambios no comportamento observable e serve como reforzo positivo aumentando a frecuencia dun comportamento. No condicionamento clásico, a recompensa segue ao estímulo condicionado con independencia de calquera comportamento que faga o animal. Polo contrario, no

condicionamento operante, requírese dunha comportamento para que haxa recompensa, sen esa resposta non haberá recompensa.

No presente traballo, a través dunha tarefa visuomotora aprendida por condicionamento operante vamos a estudar o impacto dun estímulo ‘Potenciador’ sobre a corteza PMd, putamen e amígdala, áreas todas elas relacionadas co procesamento de información visual, coa planificación e a execución de movementos, e sensibles á obtención dunha recompensa. Tal e como se explica nesta introducción, ca utilización de estímulos visuais e a obtención dunha recompensa podese modular a actividade neuronal destas áreas. Creemos que é importante coñecer o efecto da estimulación sensorial e da obtención de recompensa sobre estas áreas, sobre todo pola posible implicación que pode ter para mellor comprender e tratar enfermidades neurolóxicas como a EP o a EA.





María Josefa Wonenburger Planells (Montrove, Oleiros, 17 de xullo de 1927- A Coruña, 14 de xuño de 2014) foi unha notable matemática e investigadora galega.

II.HIPÓTESE E OBXECTIVOS

María Wonenburger foi unha destacada alxebrista, coñecida por marcar os primeiros pasos da chamada teoría de Kac-Moody, que co andar dos anos chegaría a desempeñar un papel importante nas matemáticas e na física. María ten un brillante currículo investigador e docente, foi a primeira bolseira Fullbright de Matemáticas en España. No Canadá foi a única muller docente e nos EE UU gañou nos anos 70 do século pasado o posto de *Full Professor* (equivalente a catedrática). Sen embargo en España non se lle recoñeceron os seus méritos e aínda que pareza increíble non conseguiu traballo en ningunha universidade española. A mediados dos anos 90, non acudiu ao congreso internacional de Matemáticas realizado na USC, a razón foi que nen sequera foi invitada. Hai aínda pouco tempo, logo da publicación da súa biografía no ano 2006, que o pobo galego e a comunidade científica española coñeceron por fin a María Wonenburger e comezou a outorgárlle un merecido recoñecemento a esta figura mundial das matemáticas.

IIa.HIPÓTESE

A hipótese plantexada que se pretende demostrar con este traballo é a seguinte:

- A actividade das neuronas da corteza PMd, o putamen e a amígdala é modificada por un estímulo ‘Potenciador’.

IIb.OBXECTIVOS

Os obxectivos deste traballo son os seguintes:

- Describir as características da actividade neuronal na corteza PMd, o putamen e a amígdala durante a realización dunha tarefa visuomotora que require dunha resposta motora para recibir unha recompensa.
- Comprobar se a inclusión dun estímulo ‘Potenciador’ durante a realización dunha tarefa visuomotora modula a actividade neuronal na corteza PMd, o putamen e a amígdala.



María Inmaculada Paz Andrade (Pontevedra, 14 de novembro de 1928) é unha influínte científica galega de proxección internacional.

III.MATERIAL E MÉTODOS

María Inmaculada Paz-Andrade é unha importante científica galega referente a nivel mundial en microcalorimetría, termoxénese e análise térmica diferencial. Autora de máis de duascenas publicacións científicas foi a primeira muller catedrática da Facultade de Física na Universidade de Santiago de Compostela. As súas investigacións centráronse sobre todo na termodinámica aplicada e en estudos calorimétricos. Un dos proxectos de maior envergadura na súa carreira foi a creación e dirección dun grupo de prevención e extinción de incendios forestais (THOR). Sen embargo na súa carreira profesional tivo que superar numerosos escollos pola súa condición de muller, ademáis de polas súas ideas políticas.

III. MATERIAL E MÉTODOS

No estudo que se presenta utilizáronse dous monos rhesus macho (*Macaca mulatta*) de 4 e 6 kg de peso respectivamente, adestrados mediante condicionamento operante para realizar unha tarefa visuomotora.

O método experimental utilizado foi similar ao descrito previamente por Poggio e cols. (1998), González e Pérez (1998), Perez e cols. (1999) e González e cols. (1993a, b, 1996, 2001a,b). Todos os procedementos cirúrxicos e experimentais foron aprobados polo Comité Bioético da Universidade de Santiago de Compostela.

1. Preparación do animal.

Antes de comezar a adestrar aos animais, realizóuselle un exame visual (refracción, fondo do ollo, e movementos oculares) para comprobar que non presentaran alteracións visuais que puidesen afectar ao desenvolvemento dos experimentos. O proceso de aprendizaxe da tarefa foi rexistrado diariamente.

Primeiramente, adestramos ao animal para que saíse da gaiola e se sentase nunha cadeira especialmente deseñada para primates. Unha vez que conseguimos que saíse da gaiola voluntariamente comezamos a levalo ao laboratorio onde iamos realizar diariamente os experimentos para que se familiarizara con ese contexto. Mantiñase sentado na cadeira dúas horas aproximadamente, para acostumalo á duración do experimento durante os rexistros neuronais. Durante este tempo dábáselle froita. A continuación situamos ao animal diante do monitor onde se ían presentar os estímulos visuais da tarefa visuomotora e dunha palanca. Tamén se colocou un sistema dispensador de líquidos, mediante o cal recibiría a recompensa (zume de mazá).

Despois de que aprendese a beber mediante o dispensador de recompensa, o experimentador ensinaba ao animal a pulsar a palanca cando aparecía no monitor unha imaxe 'Si' e a non pulsar a palanca cando aparecía unha imaxe 'Non'. Cando aparecía a imaxe 'Si' e pulsaba a palanca recibía unha gota de zume (0.1 ml). Se esa imaxe ía acompañada do estímulo 'Potenciador', ao pulsar a palanca o animal recibía dobre recompensa (0.2 ml). Cando a recompensa obtida ao final do

experimento, que tiña unha duración aproximada de dúas horas, non cubría os requirimentos diarios dos animais, proporcionábaselle auga manualmente.

Os parámetros temporais e de contido da tarefa fóronse aproximando aos requirimentos finais do experimento: 4 imaxes abstractas (dúas asociadas á obtención de recompensa e dúas non asociadas á obtención da recompensa) e un tempo de espera de pulsado da palanca de 2,500 ms.

Un sistema de cámara de vídeo con luz infravermella permitía a observación do animal durante o adestramento e a realización dos experimentos.

Unha vez que o animal conseguiu un 90% de ensaios correctos realizouse unha intervención cirúrxica. Baixo anestesia xeral e en condicións asépticas, implantouse sobre a parte anterior do cranio un sistema de fixación, consistente nunha barra de metal para que non movese a cabeza durante a tarefa e poder así evitar movementos da cabeza e ter control sobre a posición ocular. Este sistema estaba unido ao cranio por medio de parafusos de aceiro inoxidable de 1 mm de diámetro e cemento dental.

Para implantarllo, o animal anestesiouse con pentobarbital sódico (10 mg/kg i.v.), previa indución con ketamina (10 mg/kg i.m.). Durante a intervención, administráronse 10 mg de pentobarbital sódico i.v. cada 25 minutos aproximadamente para manter un bo nivel de anestesia. Unha vez que finalizou a intervención administráronse antibióticos (Penicilina, 50.000 IU/Kg, i.m) e analxésicos (Noramidopirina 150 mg/kg i.m., Noloril, Europharma). Periódicamente, realizáronse curas e limpeza do implante para mantelo nas mellores condicións posibles. Cando o animal se recuperou da cirurxía continuouse co adestramento no laboratorio. Situouse na cadeira para primates, coa cabeza fixa, fronte a un monitor situado a 57.7 cm do animal. Un ordenador persoal controlaba a posición do ollo mediante a detección do reflexo corneal do ollo esquerdo cunha frecuencia de mostreo de 25 Hz. A tarefa abortábase cando os movementos oculares excedían unha ventá de 18.5x18.5 grados centrada no estímulo visual. Cando se alcanzaron de novo un 90% de ensaios correctos o animal foi sometido a unha nova intervención cirúrxica para implantar o sistema de rexistro da actividade neuronal. Baixo anestesia xeral e seguindo un procedemento cirúrxico similar ao descrito anteriormente, implantouse no cráneo, sobre o hemisferio esquerdo primeiro e logo sobre o dereito, un cilindro de aceiro

inoxidable de (18 mm de diámetro). Os cálculos para situar o cilindro sobre esta rexión realizáronse a partir do atlas *The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates* (Paxinos e cols., 2000).

Este cilindro permitiu a adaptación dun micromanipulador de electrodos electro-hidráulicos (Narishige, Xapón) para realizar os rexistros neuronais unitarios. Utilizando un microscopio cirúrxico (Takani, modelo OM-5, Tokio, Xapón) observábase a penetración do electrodo na duranai. Anotábase a localización das penetracións do electrodo en cada craniotomía.

2.Tarefa e sistema de estimulación

Na Figura 6 presentase os estímulos visuais utilizados neste traballo. Cada ensaio comezaba coa aparición no monitor dunha barra branca sobre un fondo gris (estímulo de fixación). O animal debía fixar a mirada na barra e tras 500 ms presentábase un estímulo visual durante 2,500 ms. Utilizáronse dous tipos de estímulos visuais: dúas imaxes abstractas relacionadas coa obtención de recompensa (imaxes ‘Si’) e outras dúas non relacionadas coa obtención de recompensa (imaxes ‘Non’). Nalgúns ensaios presentábase de forma aleatoria o estímulo chamado ‘Potenciador’ no centro da imaxe (a silueta dun cadrado branco) aos 1,500 ms tras o comezo do ensaio. Nas imaxes ‘Si’ o animal debía pulsar a palanca cando o estímulo de fixación se convertía nunha cruz (aos 2,500 ms dende o comezo do ensaio). Tras presionar a palanca o animal recibía inmediatamente a recompensa, que consistía en 0.1 ml de zume se o ensaio era un ‘Si’ sen ‘Potenciador’, e 0.2 ml de zume se o ensaio era un ‘Si’ con ‘Potenciador’ (Figura 7 e 8).

Nas imaxes ‘Non’ o animal non tiña que pulsar a palanca. Ante a presentación dunha imaxe ‘Non’ sen ‘Potenciador’ o animal tiña que esperar ata a aparición do seguinte ensaio (500 ms), e ante a presentación dunha imaxe ‘Non’ con ‘Potenciador’ o animal tiña que esperar o dobre de tempo ata o seguinte ensaio (1,000 ms) (Figura 7 e Figura 8).

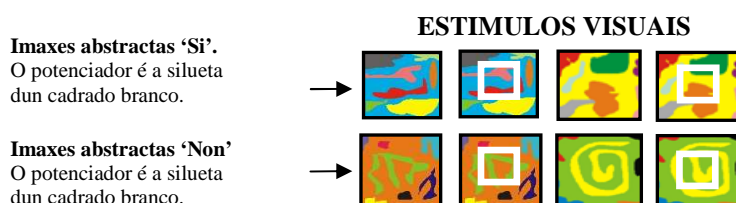


Figura 6: Estímulos utilizados na nosa tarefa. Os estímulos da liña superior (imaxes 'Si' estaban asociados á obtención de recompensa. Os estímulos da liña inferior estaban asociados á non obtención de recompensa (imaxes 'Non'). As siluetas de cadrados brancos son o estímulo 'Potenciador'.

Se o animal pulsaba a palanca ante as imaxes 'Non', este ensaio abortábase e repetíase ate que deixase de pulsar a palanca ante a imaxe 'Non'. Por último, cando o animal non respondía ante a imaxe 'Si', a tarefa continuaba coa presentación de outra imaxe 'Si' ou 'Non' ao azar.

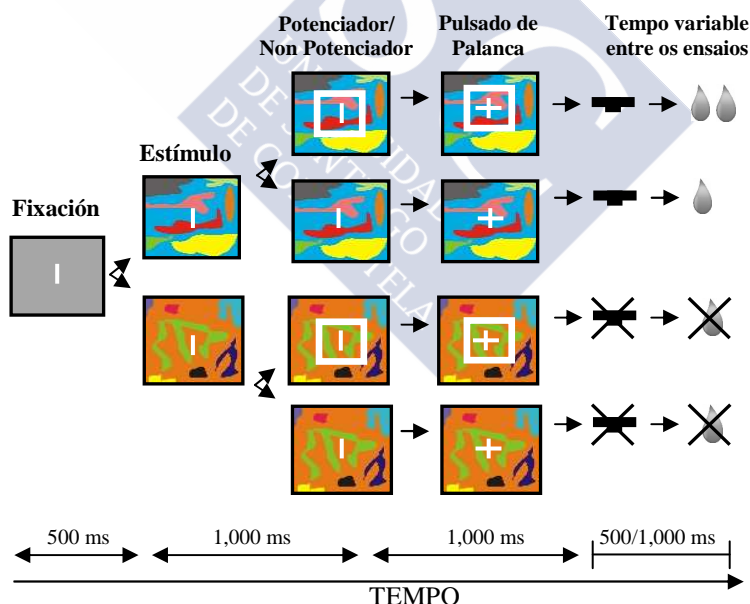


Figura 7: Esquema da tarefa final. A tarefa comezaba coa aparición dunha barra branca sobre fondo gris (estímulo de fixación). Aos 1,500ms aparecía ou non o estímulo potenciador (un cadrado no centro da imaxe). Aos 2,500ms o estímulo de fixación (unha barra branca) transformábase nunha cruz, o que indica ao animal que ten que pulsar a palanca se a imaxe é "Si". Tras isto recibe a gota de zume como recompensa.

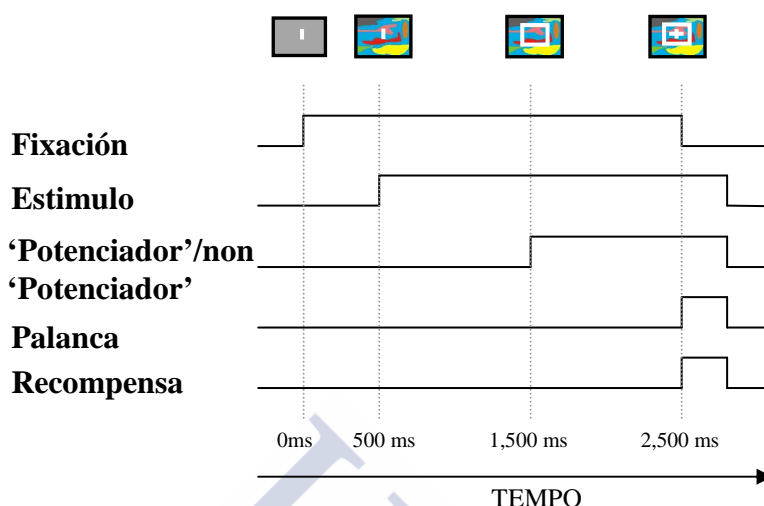


Figura 8: Cronograma da tarefa onde aparecen reflexados os diferentes eventos da tarefa e a súa ocorrencia no tempo.

Ademais da tarefa descrita anteriormente, utilizáronse outras dúas condicións experimentais: Control Motor e Control Potenciador. No Control Motor restinxíase o acceso á palanca e non se lle permitía ao animal pulsar a palanca independentemente da imaxe presentada. Nesta situación, o experimentador era o que pulsaba a palanca ante as imaxes ‘Si’ e o animal recibía a recompensa de igual forma que se o fixera el mesmo. Este tipo de tarefa permitía analizar a actividade neural sin que o animal realizase a acción de pulsar a palanca (Figura 9).

CONTROL MOTOR

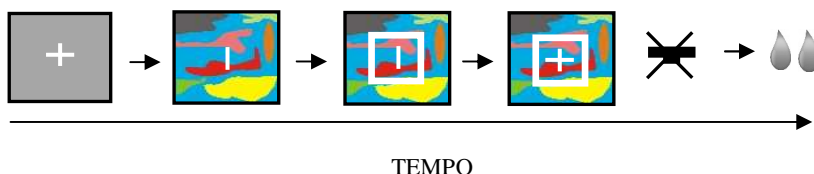


Figura 9: Debuxo esquemático mostrando o Control Motor. O animal non ten que pulsar a palanca (representada pola barra negra horizontal), é o experimentador o que realiza a acción motora.

No Control Potenciador presentábase un fondo gris xunto co estímulo de fixación e despois de 500 ms aparecía o potenciador. Aos 1,500 ms o estímulo de fixación convertíase nunha cruz. A continuación o animal recibía recompensa nun 50% dos ensaios (Figura 10). Neste control o animal non tiña que pulsar a palanca. Isto permitiunos comprobar o efecto do potenciador por si mesmo, sen influencia da actividade motora ou das imaxes abstractas.

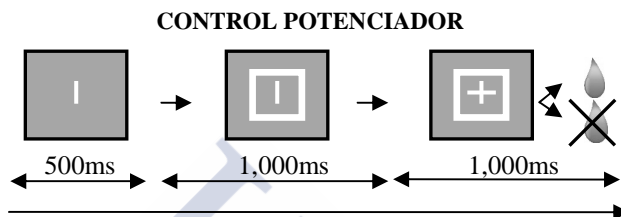


Figura 10: Debuxo esquemático mostrando o Control do 'Potenciador'. Preséntase o estímulo de fixación (barra branca sobre fondo gris) e 500ms despois aparece o 'Potenciador' no centro da pantalla. Hai un 50% de posibilidades de recibir recompensa. O animal non ten que pulsar a palanca.

3.Rexistro da actividade neuronal

O animal realizaba a tarefa de forma ininterrompida, realizando unha media de 2,000 probas ao día. A estimulación e a recollida de datos realizouse mediante ordenadores persoais convencionais e programas desenvolvidos no noso laboratorio. A través dun osciloscopio visualizábanse os potenciais de acción das neuronas rexistradas. Un sistema de sonido transformaba a actividade neuronal rexistrada en sons que axudaban á identificación das respostas neuronal. Un discriminador de ventá tempo-amplitude permitía illar a actividade dunha neurona das demais (Figura 7).

Para acceder as diferentes áreas rexistradas realizouse unha craniotomía de 5 mm de diámetro no interior do cilindro, deixando intacta a duranai. No animal 1 realízase unha craneotomía no hemisferio esquerdo. No animal 2 realizáronse 4 craneotomías no hemisferio esquerdo, e 2 craneotomías no hemisferio dereito.

A actividade extracelular rexistrouse mediante electrodos de tungsteno (A-M Systems Inc., Carlsborg, USA) con impedancias próximas aos 5 megaohmios. A penetración realizouse perpendicularmente ao plano horizontal ate

alcanzar as áreas de estudo. As penetracións realizábanse mediante un micromanipulador de microelectrodos adaptado ao cilindro implantado no cráneo do animal. Antes de comezar a penetración do microelectrodo procedíase a limpiar a craneotomia, retirando tecido de granulación cun sistema de aspiración. Unha vez feito isto, colocábase o micromanipulador sobre o cilindro utilizando un microscopio de cirurxía (Takagi, OM-9, Tokio, Xapón) para comprobar a correcta penetración do microelectrodo a través da duranai. En todas as penetracións anotábase a localización da entrada do microelectrodo dentro da craniotomía. Asociando esta información ás coordenadas estereotáxicas e á profundidade marcada polo contador do micromanipulador, estimábase a zona na que se localizaban os rexistros. Iniciábase a tarefa cando o microelectrodo tocaba a duramadre e descendíase o electrodo ($15 \mu\text{seg}$) ate chegar ao lugar de rexistro.

O discriminador de amplitude transformaba os potenciais de acción en pulsos eléctricos que podían ser visualizados como “rasters” (representación das descargas neuronais como puntos na pantalla ó longo do ensaio), e a presentación dos diferentes estímulos visuais, o pulsado de palanca e a obtención da recompensa como unha liña vertical. Isto permitíanos controlar a calidade do rexistro así como valorar as respostas neuronas “on-line” (Figura 11).

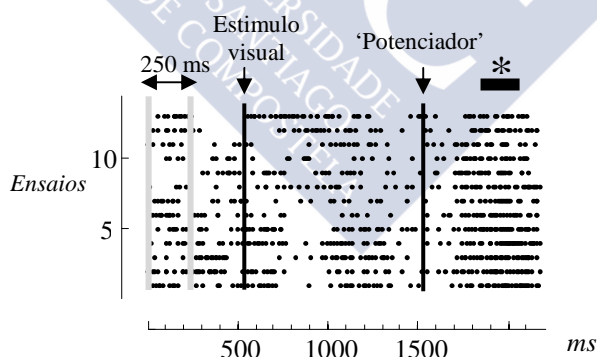


Figura 11: Raster de una neurona para una imagen ‘Si’ con ‘Potenciador’. Cada liña horizontal de cor negra representa un ensaio e cada punto representa un potencial de acción. As liñas verticais de cor negra correspóndense coa aparición do estímulo visual e co ‘Potenciador’. Os primeiros 250 ms representan a duración da actividade basal da neurona (líneas grises). A liña negra horizontal máis grossa e o asterisco representan un cambio na actividade neuronal con significancia estadística.

Cando atopábamos actividade sopostamente relacionada coa tarefa procedíamos a gravar o rexistro. A partir dese momento realizábanse ensaios ate conseguir alomenos 20 con cada tipo de estímulo. A cada grupo de ensaios nas mesmas condición experimentais de estimulación denominóuselle “clase”. Obtíñase un raster para cada condición experimental separando os ensaios imaxe ‘Si’ con ‘Potenciador’ da imaxe ‘Si’ sen ‘Potenciador’ e imaxe ‘Non’ con ‘Potenciador’ de imaxe ‘Non’ sen ‘Potenciador’. Estes rasters estudábanse e clasificábanse según a actividade neuronal que mostraban. Os experimentos finalizaban cando o animal deixaba de traballar ou respondía de forma errática. Os sinais eléctricos das neuronas foron filtrados e amplificados usando un equipo electrónico A/D que dixitalizaba a sinal rexistrada polo electrodo e a almacenaba no ordenador. Posteriormente realizábase unha análise detallada dos rexistros para extraer a actividade das neuronas individuais do rexistro multiunitario.

4.Análise dos datos

Os datos obtidos en cada sesión foron analizados diariamente. Mediante un programa discriminador de tempo-amplitude desenvolto no noso laboratorio, extraeuse a actividade de neuronas individuais a partir do rexistro multiunitario. Así conseguimos illar doadamente neuronas individuais dunha poboación (Figura 12). A partir da resposta dunha poboación de neuronas, obtíñamos a resposta de cada neurona por separado para poder estudar as súas propiedades e realizar unha análise cuantitativa. Entre 2 e 3 neuronas eran illadas a partir do rexistro orixinal.

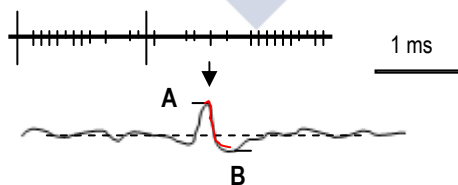


Figura 12: Sistema de discriminación tempo-amplitude. Na parte superior móstrase o rexistro continuo despois de ter sido digitalizado mediante o convertidor analóxico-dixital. Mediante software, puidemos illar os spikes individuais en base a unha combinación de amplitude e tempo. Para illar as neuronas, sinalábanse os puntos A e B. A distancia temporal entre ambos e a amplitude determinaba a validez ou non do spike.

Para analizar os datos estadísticamente construíuse un raster e un histograma para cada neurona usando “scripts” de Matlab deseñados no noso laboratorio (Matlab, The Mathworks Inc., Natwick, USA). Con estes “scripts” calculouse a frecuencia de descarga (spikes/seg) de cada neurona, a cal se comparaba entre as distintas fases da tarefa.

Obtiñamos un histograma para cada condición experimental (Tarefa Normal, Control Motor e Control Potenciador) para os ensaios imaxe ‘Si’ e imaxe ‘Non’ con e sen ‘Potenciador’.

Así podíamos estudar a influencia dos estímulos visuais que presentábamos, a actividade motora do animal, e a influencia de obter ou non unha recompensa, na actividade das neuronas que rexistrábamos. Cada histograma sincronizábase coa presentación do estímulo visual, co ‘Potenciador’ (nos casos nos que se presentaba), co pulsado da palanca, e coa presentación da recompensa (no caso de que se obtivese) (Figura 13).



Figura 13: Histograma dunha neurona sincronizado co pulsado da palanca. A frecuencia de descarga (spikes/segundos) determinouse utilizando ‘scripts’ en Matlab desenvolvidos no noso laboratorio. Para verificar que os cambios na frecuencia de descarga son significativos, utilizouse a análise estatística ANOVA ($p < 0.05$). Comparouse a resposta basal da neurona (250ms previos á aparición do estímulo visual) cos 250ms anteriores e posteriores ao pulsado da palanca. A liña negra horizontal mais grosa e o asterisco representan un cambio na actividade neuronal con significancia estadística (ANOVA, $p < 0.05$).

Adicionalmente construímos histogramas poboacionais a partir da actividade de varias neuronas individuais.

Para comprobar que estes cambios da frecuencia de descarga eran significativos, é dicir, se había diferenzas significativas entre a resposta neuronal

rexistrada, utilizouse ANOVA dun factor, tomando como nivel de significación estatística $p < 0.05$. As respostas neuronais evaluáronse mediante esta proba para comparar a actividade neuronal de interese (250 ms inmediatamente despois da aparición da imaxe, 250 ms inmediatamente despois da aparición do 'Potenciador', 250 ms ao redor do pulsado da palanca e os 250 ms tras a obtención da recompensa) coa actividade basal da neurona (tasa de resposta basal da neurona durante os 250 ms previos ao inicio do estímulo).

5.Histoloxía

A localización das neuronas rexistradas nos dous animais determinouse en función das marcas deixadas polos electrodos e a profundidade dos rexistros tal como indicaba o controlador do micromanipulador. Ademais colocouse unha agulla no centro das craneotomías que sinalaba o traxecto dos electrodos. A localización das neuronas representouse en debuxos das seccións cerebrais correspondentes ao tramo 16 mm anterior (A16) a 14 mm anterior (A14) da liña interaural.

Despois de que finalizaran os experimentos, os animais foron profundamente anestesiados con Nembutal i.v. hasta producir una parada cardiorespiratoria. Nese momento, o animal foi perfundido con paraformaldehído ao 10%. O cerebro foi extraído e colocado nunha disolución de paraformaldehído ao 10% hasta cosneguir una perfecta fixación. A continuación, o cerebro foi cortado en seccións de 50 micras de grosor cun microtomo de conxelación e tinguíronse con Azul de Toluidina. A posición das neuronas rexistradas foi identificada a través das lesións deixadas polo electrodo e o filamento de polipropileno a través das diferentes estruturas. Estas marcas xunto coas lecturas de profundidade do micromanipulador e a posición das penetracións na craniotomía permitíronnos identificar a posición das neuronas rexistradas.



María Tarsy Carballas Fernández (Taboada, Lugo, 2 de xuño de 1934) é unha destacada científica galega pioneira no estudo do chan da zona templado-húmido de España.

IV.RESULTADOS

A edafóloga María Tarsy Carballas é pioneira na realización de estudos sobre xénese, caracterización, clasificación e cartografía dos chans da zona templado-húmida de España, que culminaron na elaboración dos mapas dos chans de Galicia, Asturias, Cantabria, León, Zamora e o Pirineo oscense, incluídos no World Soils Map da FAO. Ademais, unha importante parte da súa investigación está centrada no recoñecemento do impacto dos incendios sobre as propiedades do chan e no estudio da súa recuperación. É autora de máis de 230 publicacións, e a Unidade da Muller e Ciencia de Galicia acordou no 2012 concederlle o premio María Josefa Wonenburger recoñecendo así os méritos dunha traxectoria profesional ao servizo da investigación, innovación e divulgación da ciencia.

IV.RESULTADOS

Os estudos histolóxicos permitíronnos determinar a localización de 395 neuronas. A distribución por estruturas revelou que 152 (38%) de esas neuronas pertencían á corteza premotora, 142 (36%) ao putamen e 101 (26 %) a amígdala.

Das 152 neuronas rexistradas en PMd, 139 neuronas (91%) presentaron cambios de actividade relacionados con diferentes fases da nosa tarefa. Das neuronas relacionadas coa tarefa, 32 neuronas (23%) incrementaron a súa frecuencia de descarga tras a presentación do estímulo visual e foron clasificadas como *neuronas relacionadas co estímulo visual*. Outro grupo de neuronas, 24 (17%), modificaron a súa actividade de resposta ao redor do pulsado da palanca, e foron clasificadas como *neuronas relacionadas coa acción motora*. Por último, 83 neuronas (60%) mostraron cambios durante a presentación da recompensa, e foron clasificadas como *neuronas relacionadas coa recompensa*. A poboación de neuronas relacionadas co procesamento da recompensa, dividiuse en dous grupos, dependendo do seu perfil de actividade: neuronas non relacionadas coa expectativa de recompensa e foron clasificadas como *neuronas relacionadas coa recompensa sen expectativa*, 27 (32%) e neuronas relacionadas coa expectativa de recompensa e sensible á aparición do ‘Potenciador’ que foron clasificadas como *neuronas relacionadas coa recompensa con expectativa e asociadas ao ‘Potenciador’*, 56 (67%). A expectativa de recompensa entendémola como aquela actividade neuronal que aparece antes da obtención da recompensa e sensible polo tanto a estímulos que poderían prever a súa obtención.

En relación ás neuronas rexistradas no Putamen, das 142 neuronas rexistradas, 109 (76%) mostraban cambios de actividade en relación con algún compoñente da tarefa. Un grupo de neuronas, 28 (25%) modificaron a súa actividade de resposta ao redor do pulsado da palanca e sensibles á aparición do ‘Potenciador’, e foron clasificadas como *neuronas relacionadas coa acción motora e o ‘Potenciador’*. Por último, 94 neuronas (86%) mostraron cambios durante a presentación da recompensa e sensibles á aparición do ‘Potenciador’, e foron clasificadas como *neuronas relacionadas coa recompensa e o ‘Potenciador’*.

Parra rematar, das 101 neuronas rexistradas na amígdala, 72 neuronas (71%) mostraron relación con algún compoñente da tarefa. Das neuronas

relacionadas coa tarefa, 18 neuronas (25%) incrementaron a súa frecuencia de descarga tras a aparición do estímulo ‘Potenciador’ só durante os ensaios ‘Si’, e foron clasificadas como *neuronas relacionadas coa presentación do ‘Potenciador’*. Outro grupo de neuronas da amígdala, 54 neuronas (75%), mostraron cambios na súa actividade durante a presentación da recompensa, e foron clasificadas como *neuronas relacionadas coa recompensa*.

A táboa 1 resume os tipos neuronais atopados nas diferentes estruturas cerebrais rexistradas no noso estudio.

NEURONAS REXISTRADAS	
Corteza Premotora dorsal PMd (total)	152 (100%)
Relacionadas coa tarefa	139 (91%)
Relacionadas co estímulo visual	32 (23%)
Relacionadas coa acción motora	24 (17%)
Relacionadas coa recompensa	83 (60%)
Sen expectativa	27 (32%)
Con expectativa e asociadas ao ‘Potenciador’	56 (67%)
PUTAMEN (total)	142 (100%)
Relacionadas coa tarefa	109 (76%)
Relacionadas coa acción motora e o ‘Potenciador’	28 (25%)
Relacionadas coa recompensa e o ‘Potenciador’	94 (86%)
AMÍGDALA (total)	101 (100%)
Relacionadas coa tarefa	72 (71%)
Relacionadas coa presentación do ‘Potenciador’	18 (25%)
Relacionadas coa recompensa	54 (75%)

Táboa 1: Clasificación das neuronas rexistradas nas tres áreas cerebrais, durante a realización da tarefa.

Os cortes histolóxicos permitíronnos verificar as áreas de rexistro ao visualizar as marcas deixadas polas agullas colocadas no centro das craneotomías. (Figura 14).

As penetracións foron realizadas de forma perpendicular á superficie da duranai atravesando primeiro a corteza premotora, despois o putamen e finalmente a amígdala.

No estudo da localización anatómica, observamos que as neuronas que foron clasificadas según as súas características funcionais non mostraron ningún tipo de agrupación nas estruturas cerebrais rexistradas.

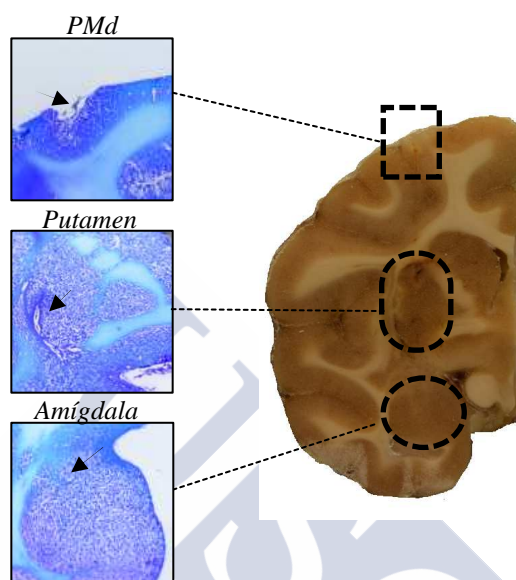


Figura 14: Esquerda, sección histolóxicas mostrando a corteza PMd, o putamen e a amígdala. Dereita, sección do cerebro mostrando as áreas de rexistro (frechas). A simple fotografía dos cortes permitiunos observar as lesións causadas polo microelectodo e polas agullas colocadas nas craneotomías.

1. Actividade neuronal rexistrada en PMd

1.1. Neuronas relacionadas co estímulo visual

Un total de 32 neuronas, o 23% das neuronas con actividade relacionada coa tarefa, mostraron cambios significativos na súa actividade basal inmediatamente despois da presentación do estímulo visual (imaxe abstracta) durante a realización da tarefa (ANOVA, $p < 0.05$). Estos cambios observáronse nas condicións onde se presentaban as imaxes abstractas 'Si' e 'Non' (Figura 15 e 16).

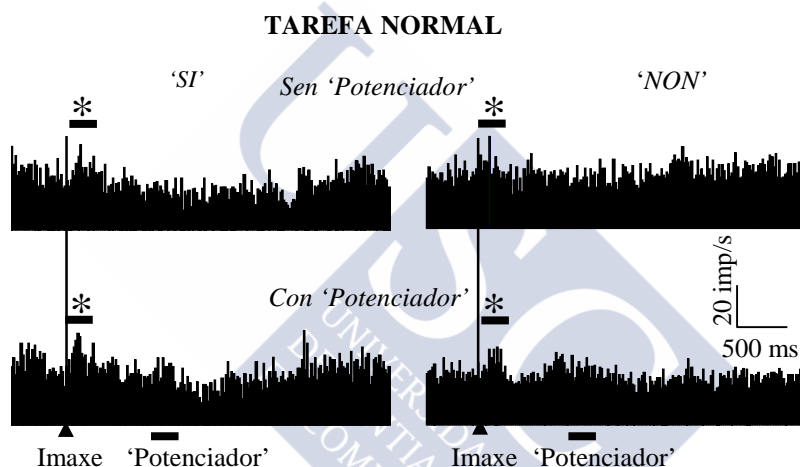


Figura 15: Aumento da actividade neuronas de PMd tras a presentación das imaxes abstractas. Poboación de neuronas relacionadas co compoñente visual da tarefa. Ensaíos 'Si' e 'Non' sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, arriba; ensaios 'Si' e 'Non' con 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, abaixo. $N=32$. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Número de ensaios: 618. Ancho de columna 20 ms.

Calculamos de maneira conxunta a duración media do incremento da actividade para os ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' e 'Non' con e sen 'Potenciador', e esta foi de 131 ms. Tamén estudamos a actividade destas neuronas durante dous controis, o Control Motor e o Control Potenciador. Esta poboación neuronal mostrou un incremento significativo da actividade (ANOVA, $p < 0.05$) tras a presentación das imaxes abstractas no Control Motor aínda cando

os animais non tiñan que realizar a tarefa de forma activa para obter recompensa, mentras que no Control Potenciador onde ao animal non se lle presentaban as imaxes abstractas non se atoparon cambios significativos na resposta destas neuronas (Figura 17; ANOVA, $p > 0.05$). Estos datos confirmarían a relación deste grupo de neuronas co compoñente visual da nosa tarefa.

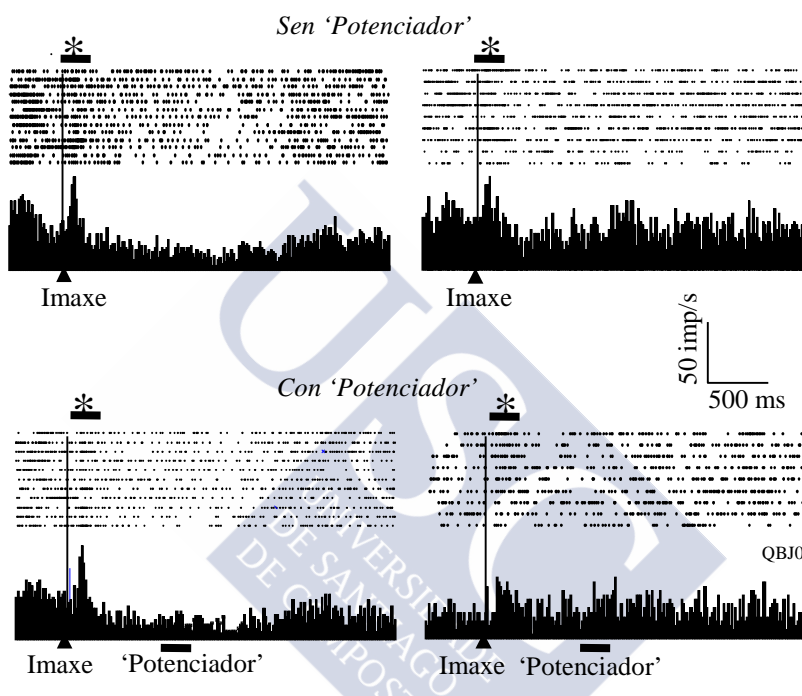


Figura 16: Exemplo dunha neurona relacionada coa presentación das imaxes abstractas. Ensaíos 'Si' e 'Non' sen 'Potenciador' alineados coa aparición da imaxe, arriba; ensaios 'Si' e 'Non' con 'Potenciador' alineados coa aparición da imaxe, abaixo. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

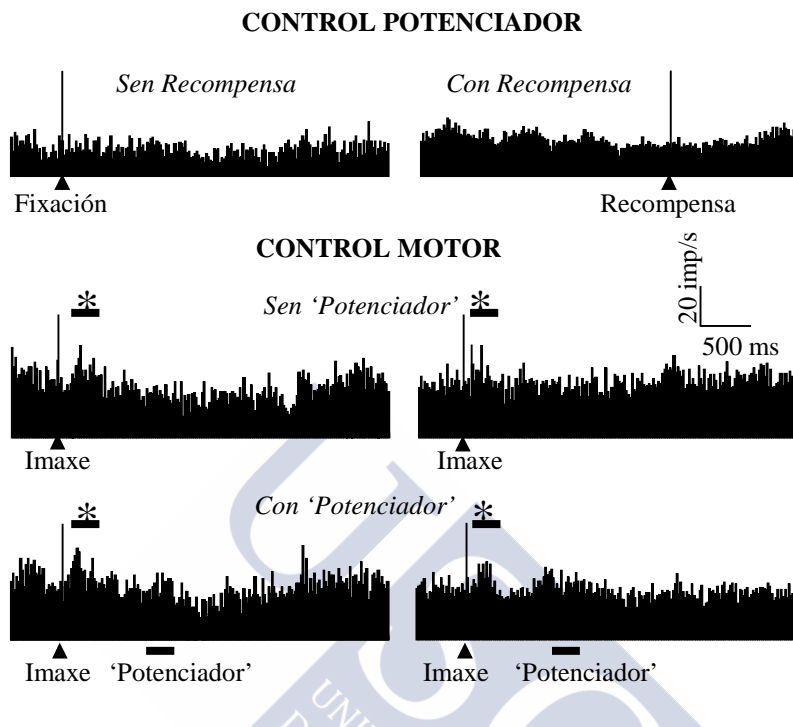


Figura 17: Arriba, poboación de neuronas na corteza PMd durante o Control Potenciador, ensaios sen obtención de recompensa, esquerda; ensaios onde se obtén recompensa, dereita. $N=15$, N° Trial: 71. Abaixo, poboación de neuronas en na corteza PMd durante o Control Motor, ensaios 'Si' e 'Non' sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, arriba; ensaios 'Si' e 'Non' con 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, abaixo. $N=19$, número de ensaios: 62. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p<0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

1.2.A influencia da acción motora sobre a actividade neuronal

Un total de 24 neuronas, o 17% das neuronas, presentaban actividade relacionada coa acción motora. En todos os casos, estas neuronas incrementaban a súa frecuencia de descarga ao redor do pulsado da palanca (ANOVA, $P < 0.05$). Este grupo de neuronas foron clasificadas como neuronas relacionadas coa execución da acción motora (Figura 18 e 19).

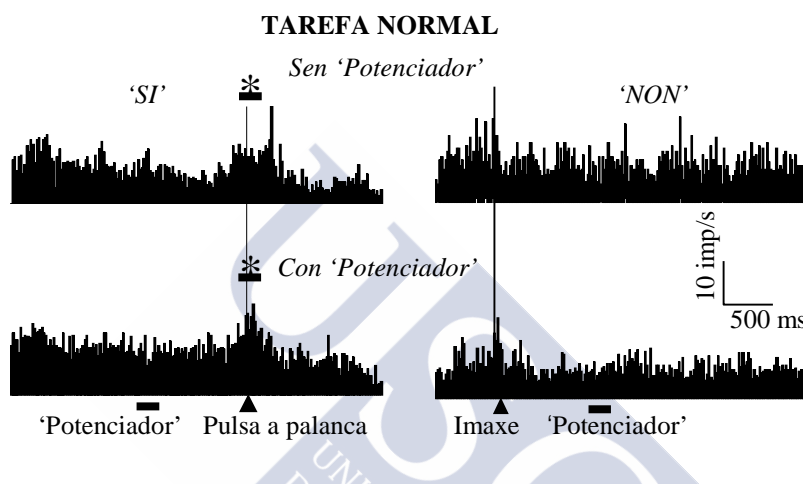


Figura 18: Aumento da actividade neuronal na corteza PMd durante o pulsado da palanca. Esta resposta está presente durante os ensaios nos que os animais teñen que pulsar a palanca para obter recompensa ('Si' con e sen 'Potenciador'). Poboación de neuronas relacionadas co movemento de pulsar a palanca (ensaíos 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados co pulsado da palanca, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, dereita). $N = 24$, número de ensaios: 206. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

A cuantificación da actividade realizouse durante os 125 ms previos e 125 ms posteriores ao pulsado da palanca (250 ms peri-pulsado da palanca). A activación neuronal deste grupo de neuronas caracterizouse por un incremento da actividade antes, durante e despois do pulsado da palanca, sendo a máxima activación durante o momento do pulsado (Figura 18 e Figura 19; ANOVA, $p < 0.05$).

Non se atoparon diferencias significativas entre os ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' (ANOVA, $p > 0.05$). A duración media de este aumento de

actividade foi de 475 ms, e a activación de este grupo de neuronas comezou a un tempo medio de 169 ms antes do pulsado da palanca e matívose 363 ms tras o pulsado da palanca.

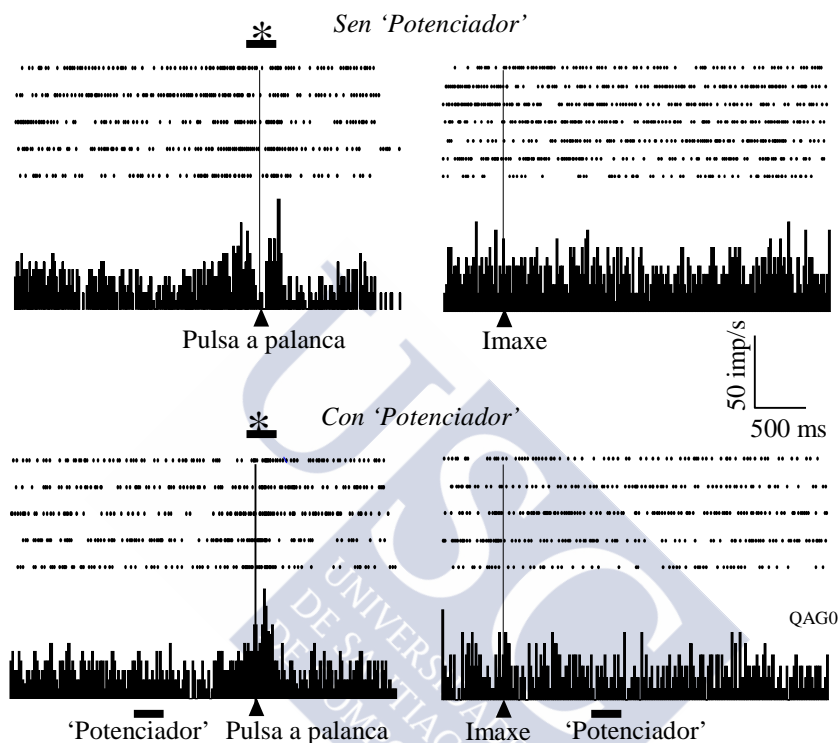


Figura 19: Exemplo dunha neurona na corteza PMd relacionada co pulsado da palanca. Os dous histogramas da esquerda corresponden a ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador', e están alineados co pulsado da palanca. Os histogramas da dereita corresponden a ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' e están alineados ca aparición da imaxe. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

Tamén estudamos esta poboación de neuronas durante a realización do Control Motor: o experimentador pulsa a palanca mentras o animal observa a tarefa (Figura 20).

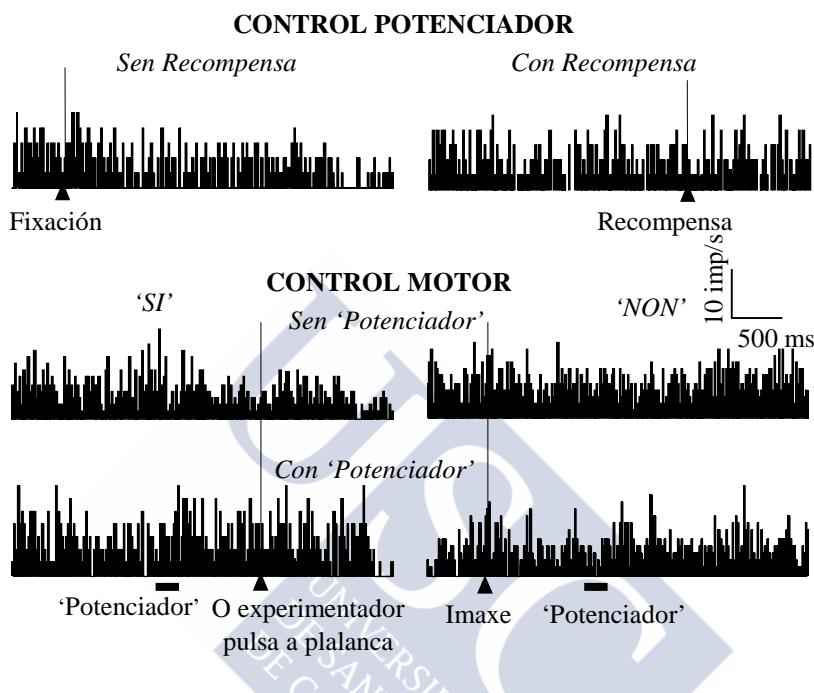


Figura 20: Arriba, poboación de neuronas na corteza PMd durante o Control Potenciador, ensaios sen obtención de recompensa, esquerda; ensaios onde se obtén recompensa, dereita. $N = 10$, número de ensaios: 75. Non se atoparon cambios significativos na actividade neuronal. Abaixo, poboación de neuronas na corteza PMd durante o Control Motor, ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados coa pulsado da palanca, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe; dereita. $N = 15$, número de ensaios: 82. Non se atoparon cambios significativos na actividade neuronal. A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

Esta poboación de neuronas so mostrou un incremento significativo da actividade respecto a actividade basal ao redor do pulsado da palanca na Tarefa Normal, cando era o animal o que pulsaba a palanca, mentras que no Control Motor, non habia cambios significativos na frecuencia de descarga (ANOVA, $p > 0.05$). Durante o Control Potenciador onde tampouco se requería de ningunha

acción para obter a recompensa tampouco atopamos cambios na actividade neuronal deste grupo de neuronas (ANOVA, $p>0.05$).

1.3.A influencia da recompensa sobre a actividade neuronal

Das 139 neuronas relacionadas coa tarefa rexistradas na corteza PMd, 83 (60 %) mostraron cambios na súa frecuencia de descarga en relación coa obtención da recompensa nas tres condicións que se lle presentaron aos animais: Tarefa normal, Control Motor, e Control Potenciador (ANOVA, $P<0.05$). Un grupo de neuronas 27 (33%) mostrou un incremento de actividade solo durante a obtención da recompensa, pero sen relación co 'Potenciador'. Un segundo grupo 56 (67%) mostrou un incremento da súa frecuencia de decarga tras a aparición do estímulo 'Potenciador' durante os ensaios 'Si'. Ao primeiro grupo denominámolo '*neuronas sen expectativa de recompensa*', xa que non se activan antes de obter a recompensa, e solo se activan tras recibila. Ao segundo grupo denominámolo '*neuronas de expectativa de recompensa e asociadas ao 'Potenciador'*', xa que se activan despois da aparición do 'Potenciador' e antes da aparición de recompensa. As súas características descríbense a continuación:

1.3.1. Neuronas sen expectativa de recompensa

Das 83 neuronas relacionadas coa obtención de recompensa, un total de 27 (33%) mostraron un incremento na súa frecuencia de descarga tras a obtención da recompensa (Figuras 21 e 22). Non se atoparon diferencias significativas entre as condicións con e sen 'Potenciador' (ANOVA, $P>0.05$).

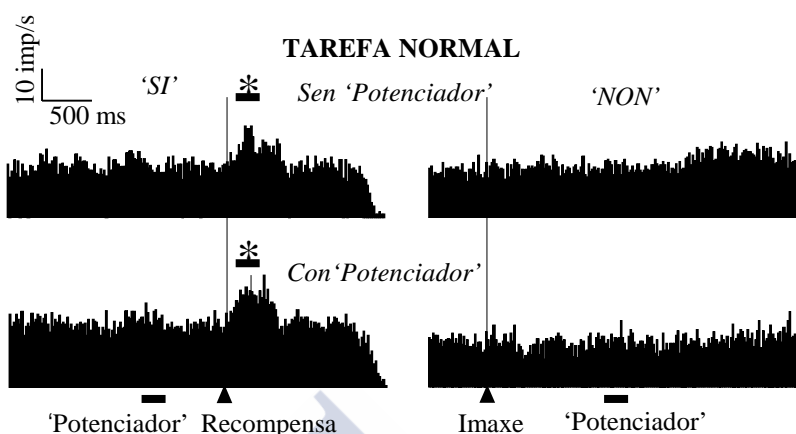


Figura 21: Aumento da actividade neuronal na corteza PMd durante a obtención de recompensa. Esta resposta esta presente durante os ensaios nos que os animais obteñen recompensa tras pulsar a palanca ('Si' con e sen 'Potenciador'). Poboación de neuronas relacionadas co obtención de recompensa (ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados coa obtención da recompensa, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, dereita). $N=27$, número de trials: 331. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p<0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

A duración media do cambio de actividade para os ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' foi de 515 ms. Nos ensaios 'No' onde o animal non recibía recompensa non se atoparon cambios na actividade de ese grupo de neuronas (ANOVA, $P<0.05$). Durante o 'Control Motor' onde animal obtiña recompensa sen necesidade de realizar a tarefa si que se atoparon cambios significativos na actividade neuronal tras a obtención da recompensa, así como durante o Control Potenciador (Figura 23; ANOVA, $P<0.05$).

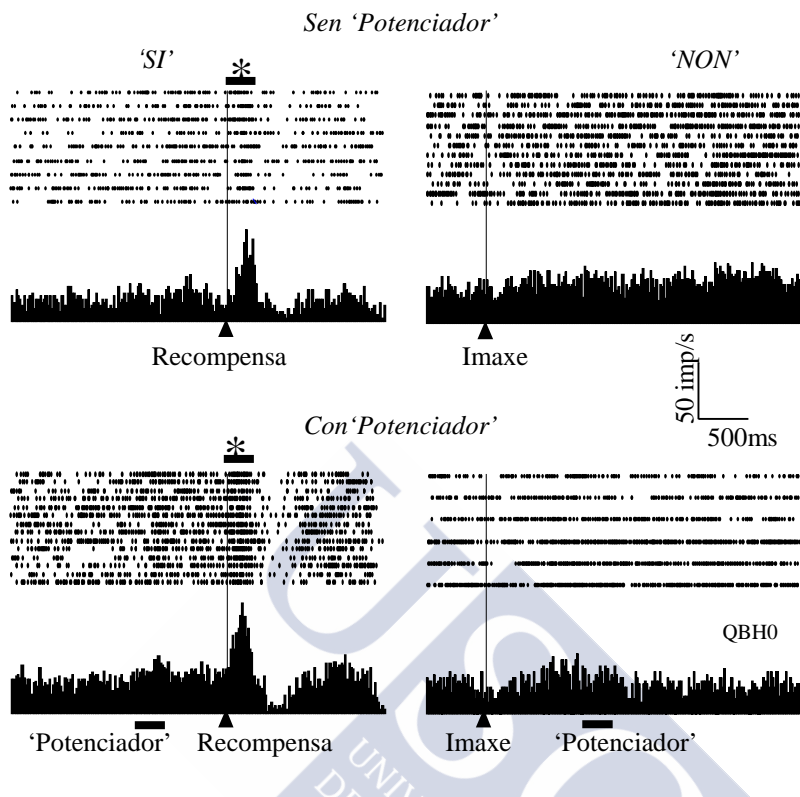


Figura 22: Exemplo dunha neurona relacionada coa obtención da recompensa. Ensaio 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados coa recompensa, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa aparición da imaxe, dereita. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20ms.

En canto a duración do cambio da actividade durante o 'Control Motor' foi de 491 ms mentras que durante o 'Control do 'Potenciador' foi de 232 ms.

Das 83 neuronas relacionadas coa recompensa, 56 (67%) mostraron un cambio de actividade significativo tras a presentación do ‘Potenciador’ (ANOVA, $p < 0.05$) e esta aumento da actividade mantívose ate que os animais obtíñan recompensa. Nos ensaios nos que non se presentaba o ‘Potenciador’ o incremento de actividade é mais posterior que nos casos nos que se presenta o ‘Potenciador’ (Figura 24 e 25).

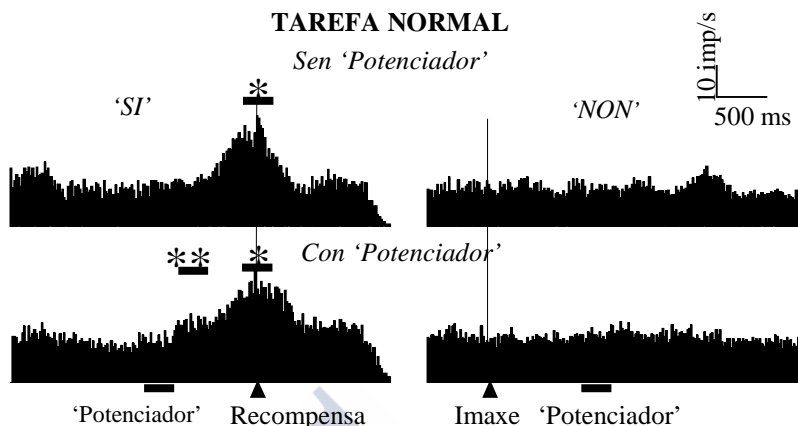


Figura 24: Aumento da actividade neuronas da corteza PMd durante a obtención de recompensa e asociadas ao 'Potenciador'. Poboación de neuronas relacionadas co obtención de recompensa e asociadas ao 'Potenciador', ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados coa obtención da recompensa, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, dereita. $N=56$, N° Trials: 572. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p<0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do 'Potenciador' con respecto á actividade basal (ANOVA, $p<0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20ms.

Dado que o incremento de actividade destas neuronas precedía a obtención da recompensa denominámolas 'con expectativa de recompensa', pero dado que a aparición do 'Potenciador' causaba un inicio mais precoz da activación considerámolas 'con expectativa de recompensa e asociadas ao 'Potenciador'.

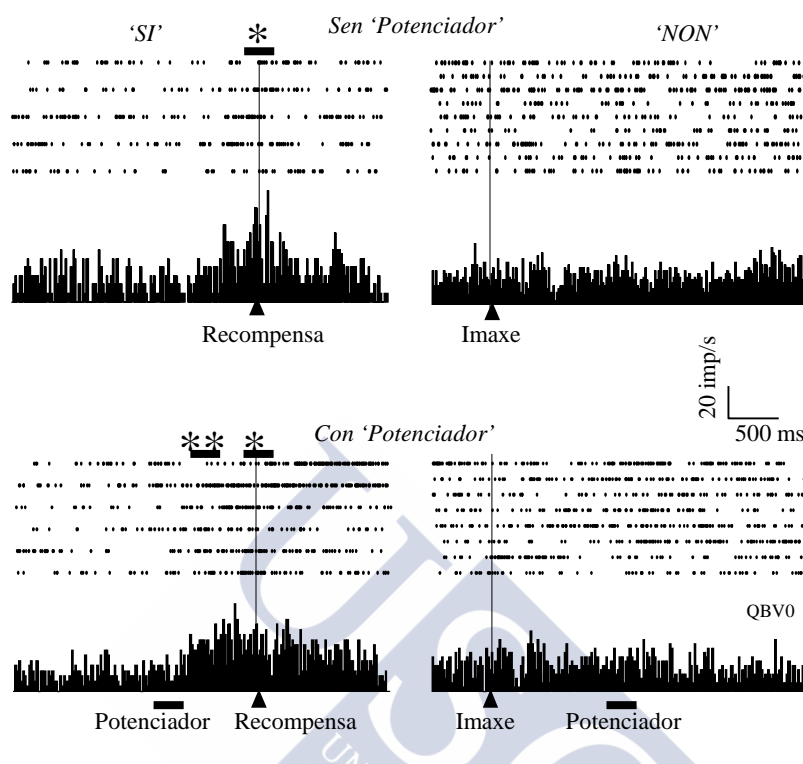


Figura 25: Exemplo dunha neurona na corteza PMd relacionada coa obtención da recompensa e asociada ao 'Potenciador'. Ensaíos 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados coa recompensa, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa aparición da imaxe, dereita. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do 'Potenciador' con respecto á actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

A duración media do incremento da actividade durante os ensaios 'Si' sen 'Potenciador' foi de 789 ms, mentras que a duración media do incremento da actividade durante os ensaios 'Si' con 'Potenciador' foi de 1,357 ms. Nos ensaios 'Non' onde o animal non recibía recompensa non se atoparon cambios na actividade de ese grupo de neuronas (ANOVA, $p > 0.05$).

Durante o Control Potenciador o aumento da actividade aparece tras a obtención da recompensa, dado que os animais non teñen expectativa da súa aparición e demostra que o 'Potenciador' por si mesmo non produce activación neste grupo de neuronas (Figura 26; ANOVA, $p < 0.05$).

Durante o 'Control Motor' onde animal si que obtiña recompensa sen necesidade de realizar a tarefa si que se atoparon cambios na actividade tras a obtención da recompensa. Nos ensaios 'Si' con 'Potenciador' este incremento da actividade comeza tras a presentación do estímulo 'Potenciador' e mantéñse ate despois da obtención da recompensa (Figura 26; ANOVA, $p < 0.05$) mostrando un patrón de actividade similar ao que ocorre na Tarefa Normal. Neste caso o animal podía ter expectativa de recibir recompensa. En canto a duración do cambio da actividade durante o 'Control Motor' nos ensaios 'Si' sen 'Potenciador' foi de 651 ms e durante os ensaios 'Si' con 'Potenciador' foi de 1,384 ms. A duración do cambio da actividade durante o 'Control do 'Potenciador' foi de 246ms.

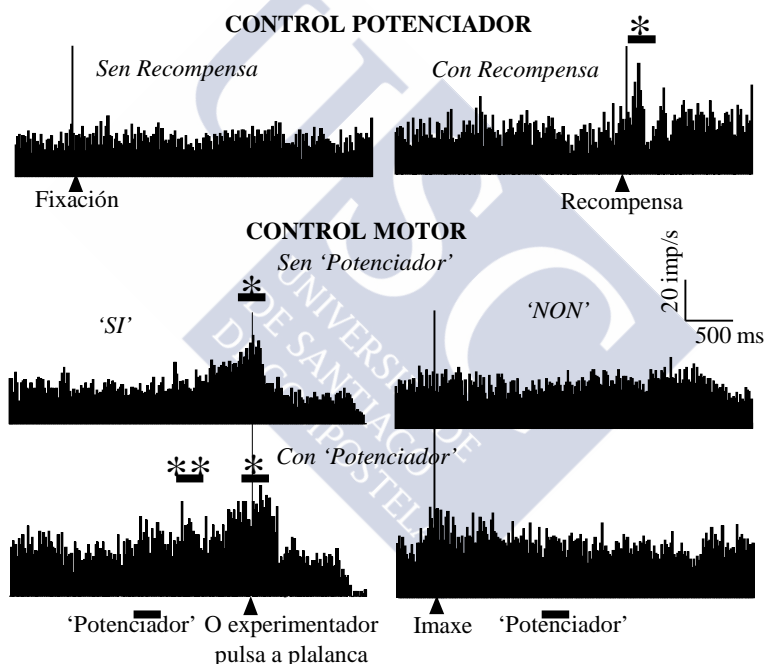


Figura 26. Arriba, poboación de neuronas na PMd relacionadas coa recompensa e asociadas ao 'Potenciador' durante o Control Potenciador, ensaios sen obtención de recompensa, esquerda; ensaios onde se obtén recompensa, dereita. $N = 15$, número de trials: 330. Abaixo, poboación de neuronas relacionadas coa obtención da recompensa e asociadas ao 'Potenciador' durante o Control Motor, ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados co pulsado da palanca polo experimentador, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, dereita. $N = 32$, número de trials 252. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do 'Potenciador' con respecto á actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

2. Actividade neuronal rexistrada no Putamen

Rexistramos 142 neuronas no putamen. De esas neuronas, tal como xa se indicou, 109 (76%) mostraron cambios na actividade significativos nalgún momento durante a execución da tarefa (ANOVA, $P < 0.05$). Un grupo de neuronas, 28 (25%), modificaron a súa actividade ao redor do pulsado a palanca, e foron clasificadas como *‘neuronas relacionadas coa acción motora e co ‘Potenciador’*. Outras 94 neuronas (86%) mostraron cambios de actividade tras a obtención da recompensa pero mostraron activación despois da presentación do *‘Potenciador’*. As neuronas deste segundo grupo foron denominadas *‘neuronas relacionadas coa recompensa e asociadas ao ‘Potenciador’*.

2.1. Neuronas relacionadas simultaneamente coa acción motora e co *‘Potenciador’*

Un total de 28 neuronas, o 25 % das neuronas que presentaron actividade relacionada coa tarefa, modificaban a súa frecuencia de descarga ao redor do pulsado da palanca (Figuras 27 e 28; ANOVA, $P < 0.05$). Este cambio da actividade, caracterizouse polo incremento da actividade antes, durante e despois do pulsado da palanca, coincidindo o seu máximo co pulsado da palanca.

Nos ensaios *‘Si’* con *‘Potenciador’* atopamos un incremento significativo da actividade neuronal tras a aparición do *‘Potenciador’* e antes de pulsar a palanca (ANOVA, $P < 0.05$).

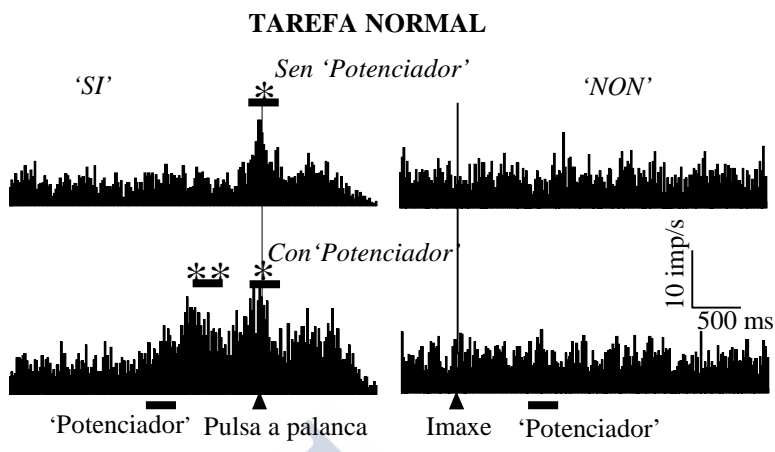


Figura 27: Aumento da actividade neuronas do putamen durante a realización da tarefa. Esta resposta esta presente durante os ensaios nos que os animais teñen que pulsar a palanca (‘Si’ con e sen ‘Potenciador’). Poboación de neuronas relacionadas co pulsado da palanca, ensaios ‘Si’ con e sen ‘Potenciador’ alineados co pulsado da palanca, esquerda; ensaios ‘Non’ con e sen ‘Potenciador’ alineados coa presentación da imaxe, dereita. N= 28, número de trials: 344. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do ‘Potenciador’ con respecto á actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do ‘Potenciador’. Ancho de columna 20 ms.

A duración media do incremento da actividade para as condicións ‘Si’ sen ‘Potenciador’ foi de 563 ms e de 1,330 ms para as condicións ‘Si’ con ‘Potenciador’.

A activación deste grupo de neuronas durante os ensios ‘Si’ sen ‘Potenciador’ comezou 99 ms antes do pulsado da palanca. A activación deste grupo de neuronas durante os ensios ‘Si’ con ‘Potenciador’ comezou 856 ms antes do pulsado da palanca. Atopáronse diferencias sifnificativas entre os ensaios con e sen ‘Potenciador’ (ANOVA, $P < 0.05$).

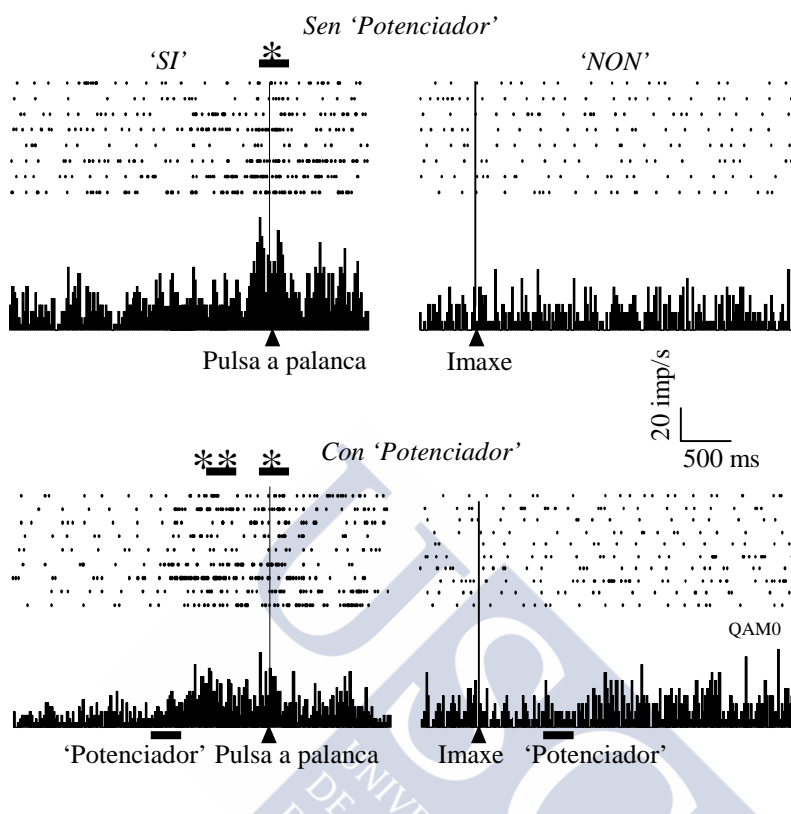


Figura 28: Exemplo dunha neurona no putamen relacionada co pulsado da palanca, ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados co pulsado da palanca, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa aparición da imaxe, dereita. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do 'Potenciador' con respecto á actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20ms.

Esta poboación só mostrou un amento da frecuencia de descarga durante a realización da Tarefa Normal, mentras que nos Controis onde o animal non tiña que pulsar a palanca para obter a recompensa, non había cambios significativos na frecuencia da descarga da actividade desas neuronas (Figura 29; ANOVA, $p > 0.05$). Estes datos confirmar a implicación deste grupo de neuronas durante a realización da acción motora.

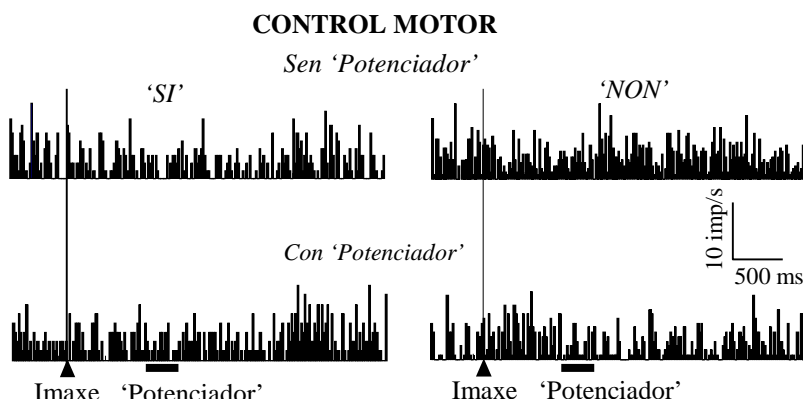


Figura 29: Poboación de neuronas do putamen relacionadas co pulsado da palanca durante o Control Motor, ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados co pulsado da palanca polo experimentador, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, dereita. $N=14$, número de trials: 52. A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20ms.

2.2. Neuronas relacionadas coa recompensa e co 'Potenciador'

Das 109 neuronas relacionadas coa tarefa, un total de 94 (86%) mostraron cambios significativos na súa frecuencia de descarga en relación coa obtención da recompensa durante a realización da Tarefa Normal, Control Motor e Control Potenciador (ANOVA, $p<0.05$). Nos ensaios nos que se presentaba o estímulo 'Potenciador' durante as imaxes 'Si' observouse un aumento da frecuencia de descarga tras a súa presentación (Figura 30 e 31). Atopáronse diferencias significativas entre as condicións 'Si' con e sen 'Potenciador' (ANOVA, $p<0.05$).

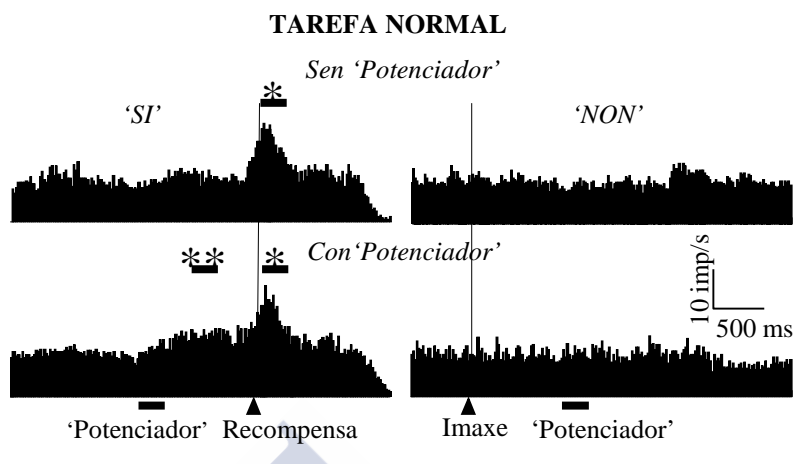


Figura 30: Aumento da actividade neuronas do putamen durante a obtención de recompensa e asociadas ao 'Potenciador'. Poboación de neuronas relacionadas coa obtención de recompensa e asociadas ao 'Potenciador', ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados coa obtención da recompensa, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, dereita.. N= 94, número de trials: 1072. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do 'Potenciador' con respecto á actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

A duración media do cambio de actividade para a condición 'Si' sen 'Potenciador' foi de 512 ms e para a condición 'Si' con 'Potenciador' foi de 1,336 ms. Nos ensaios 'Non', nos que os animais non recibían recompensa, non se observou cambio na actividade neuronal (ANOVA, $p > 0.05$). En 46 neuronas das 94 neuronas clasificadas como neuronas relacionadas coa recompensa e asociadas ao 'Potenciador', leváronse a cabo o Control Motor e o Control Potenciador (Figura 32).

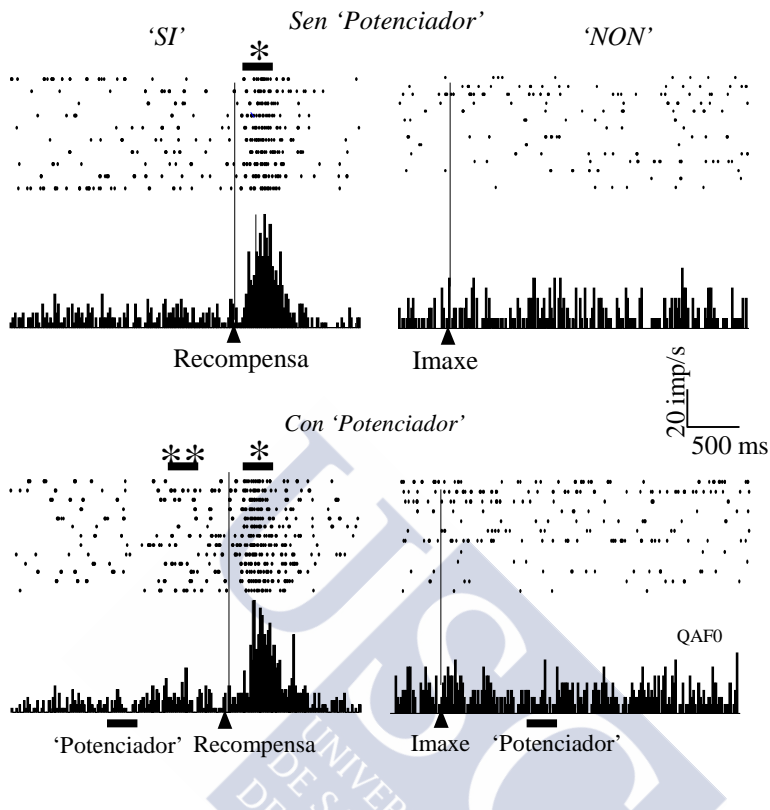


Figura 31: Exemplo dunha neurona do putamen relacionada coa obtención da recompensa e asociada ao 'Potenciador'. Os dous histogramas da esquerda conrresponden a ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador', e están alineados coa obtención da recompensa. Os histogramas da dereita corresponden a ensaios 'Non' e están alineados ca aparición da imaxe. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do 'Potenciador' con respecto á actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

Durante o Control Motor estas neuronas mostraban cambios na actividade neuronal tras a presentación da recompensa (ANOVA, $P < 0.05$). Sen embargo non se atoparon diferencias significativvas entre as condicións 'Si' con e sen 'Potenciador' durante o Control Motor (ANOVA, $P > 0.05$).

Durante o Control Potenciador, estas neuronas mostraban cambios na actividade neuronal tras a presentación da recompensa (ANOVA, $P < 0.05$). A duración media do cambio da actividade durante os Controis foi de 395 ms.

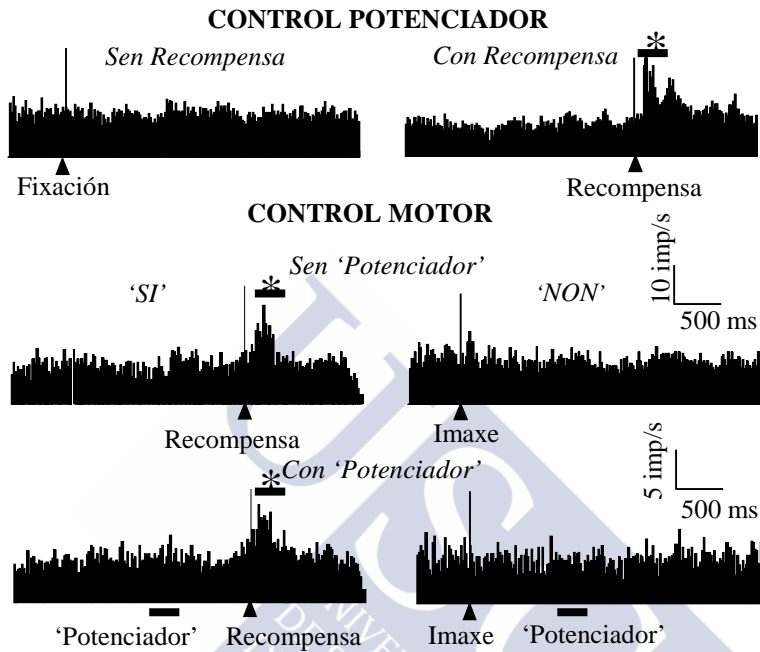


Figura 32: Arriba, poboación de neuronas do putamen relacionadas coa obtención da recompensa e asociadas ao 'Potenciador' durante o Control Potenciador, ensaios sen obtención de recompensa, esquerda; ensaios onde se obtén recompensa, dereita. $N = 46$, N° Trials: 425. Abaixo, poboación de neuronas relacionadas coa obtención da recompensa durante o Control Motor, ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados cos obtención da recompensa, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, dereita). $N = 46$, número de trials: 410. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms.

3.Actividade neuronal rexistrada na amígdala

3.1.Neuronas relacionadas coa presentación do estímulo ‘Potenciador’

Das 72 neuronas relacionadas coa tarefa rexistradas na amígdala, 18 (25%) mostraron cambios de actividade complexos, consituíndo nun incremento da actividade tras a aparición da imaxe ‘Si’, seguida dunha supresión da actividade. Nos casos nos que se presentaba o ‘Potenciador’, estas neuronas presentaban unha segunda fase de incremento de actividade tras a presentación do ‘Potenciador’ (Figura 33 e 34; ANOVA, $p < 0.05$). Estos cambios só se produciron durante a presentación das imaxes ‘Si’.

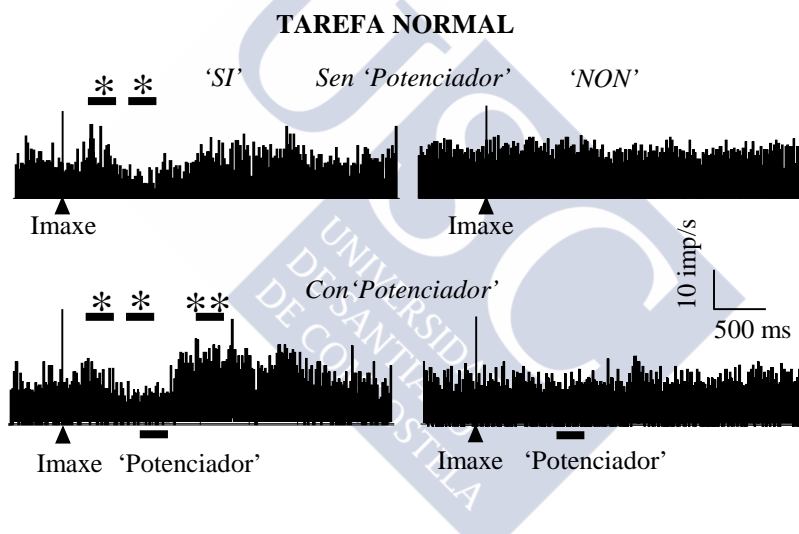


Figura 33: Poboación de neuronas da amígdala relacionadas coa presentación do estímulo ‘Potenciador’, ensaios ‘Si’ con e sen ‘Potenciador’ alineados coa presentación da imaxe, esquerda; ensaios ‘Non’ con e sen ‘Potenciador’ alineados coa presentación da imaxe, dereita.. $N = 18$, número de trials: 230. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do ‘Potenciador’ con respecto á actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do ‘Potenciador’. Ancho de columna 20 ms.

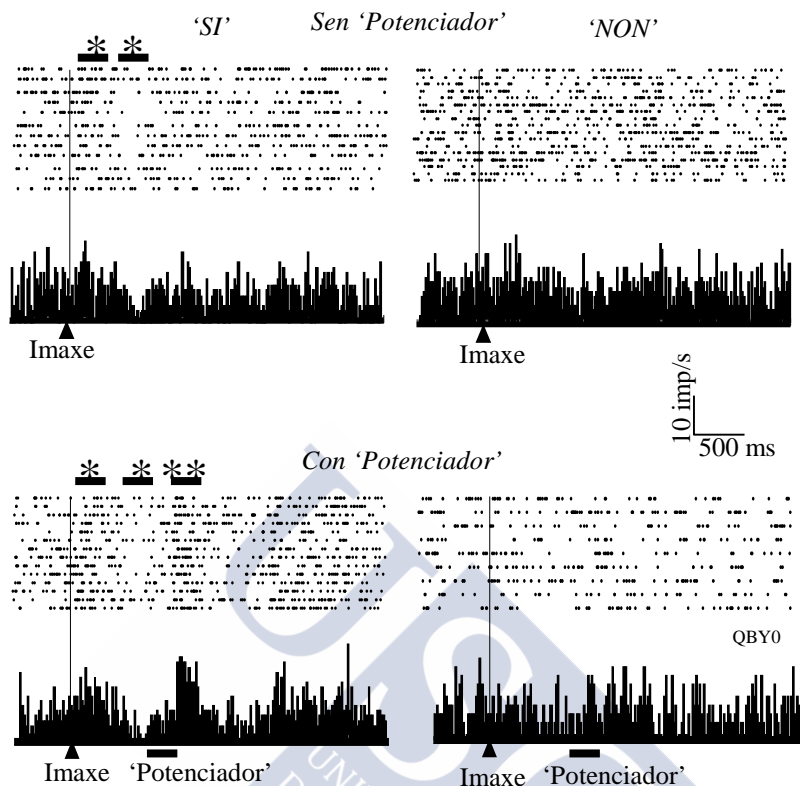


Figura 34: Exemplo dunha neurona da amígdala relacionada co 'Potenciador'. Os dous histogramas da esquerda corresponden a ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador', e están alineados coa presentación da imaxe. Os histogramas da dereita corresponden a ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' e están alineados coa aparición da imaxe. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal marcada con (**) indica un incremento da actividade coa presentación do 'Potenciador' con respecto á actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20ms.

O incremento da resposta cando se presentaba o estímulo 'Potenciador' tivo unha duración media de 850 ms. Nos ensaios 'Non' aínda que en algúns casos tamén se presentaba o 'Potenciador', non se observaron cambios na actividade neuronal (ANOVA, $p > 0.05$).

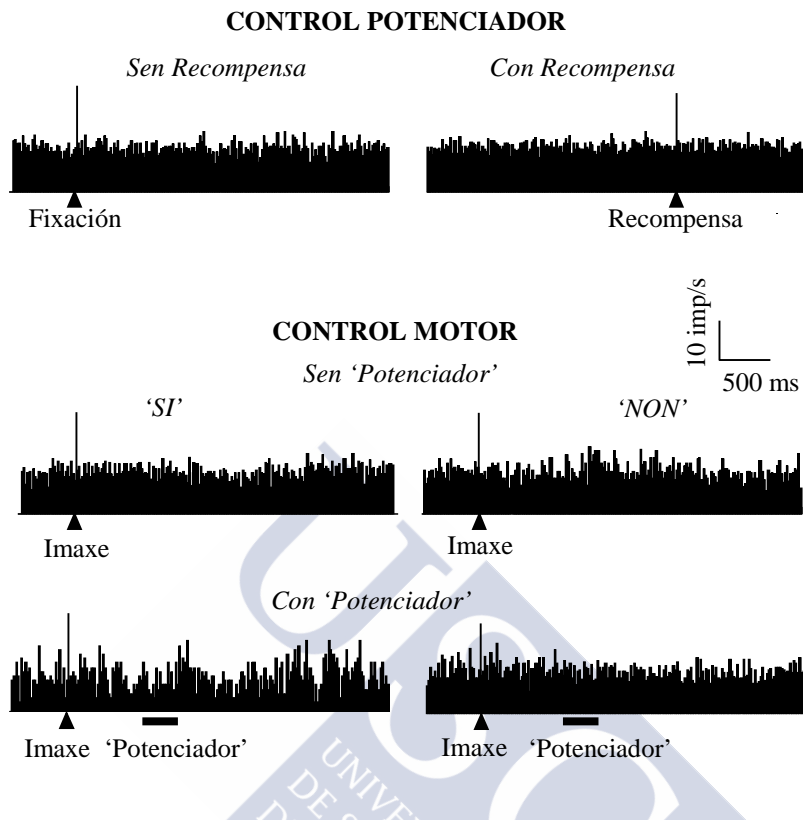


Figura 35: Arriba, poboación de neuronas na amígdala durante o Control Potenciador, ensaios sen obtención de recompensa, esquerda; ensaios onde se obtén recompensa, dereita. $N=37$. Abaixo, poboación de neuronas na amígdala durante o Control Motor, ensaios 'Si' e 'Non' sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, arriba; ensaios 'Si' e 'Non' con 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, abaixo. $N=37$, número de trials: 120. A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20 ms

Tamén estudamos esta poboación de neuronas durante a realización do Control Motor: o experimentador pulsa a palanca mentras o animal observa a tarefa. Esta poboación de neuronas so mostrou un incremento significativo da actividade respecto a actividade basal na Tarefa Normal. Durante o 'Control do 'Potenciador' onde tampouco se requería de ningunha acción para obter recompensa nin se presentaba ningunha das imaxes abstractas tampouco atopamos cambios na actividade neuronal deste grupo de neuronas (Figura 35; ANOVA, $p>0.05$).

3.2. Neuronas relacionadas coa recompensa

Das 72 neuronas relacionadas coa tarefa, un total de 54 (75%) mostraron cambios na súa frecuencia de descarga relacionados coa obtención da recompensa, presentando un incremento da actividade neuronal posterior a obtención da recompensa en todas as condicións experimentais nas que se obtiña recompensa (Figuras 36 e 37; ANOVA, $p < 0.05$).

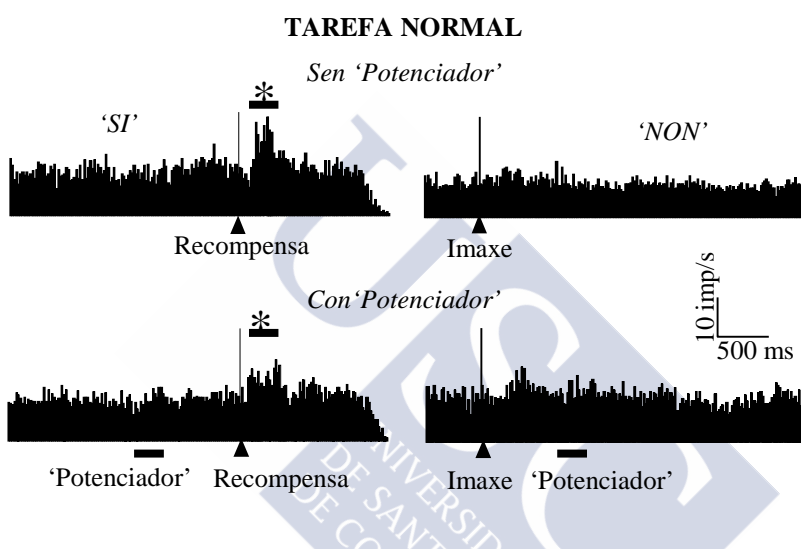


Figura 36. Aumento da actividade neuronal na amígdala tras a obtención de recompensa. Esta resposta está presente durante os ensaios nos que os animais obteñen recompensa.. Poboación de neuronas relacionadas co obtención de recompensa, ensaios ‘Si’ con e sen ‘Potenciador’ alineados coa obtención da recompensa, esquerda; ensaios ‘Non’ con e sen ‘Potenciador’ alineados coa presentación da imaxe, dereita. $N = 54$, número de trials: 782. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do ‘Potenciador’. Ancho de columna 20 ms.

Non se atoparon diferenzas significativas entre as condicións con e sen ‘Potenciador’ (ANOVA, $p > 0.05$). A duración media do cambio de actividade para as condicións con e sen ‘Potenciador’ foi de 364 ms. Nos ensaios ‘Non’, nos que os animais non recibían recompensa, non se observou cambio na actividade neuronal (ANOVA, $p > 0.05$). En 15 neuronas das 54 neuronas clasificadas como

neuronas relacionadas coa recompensa, leváronse a cabo o Control Motor e o Control Potenciador (Figura 38).

Sen 'Potenciador'

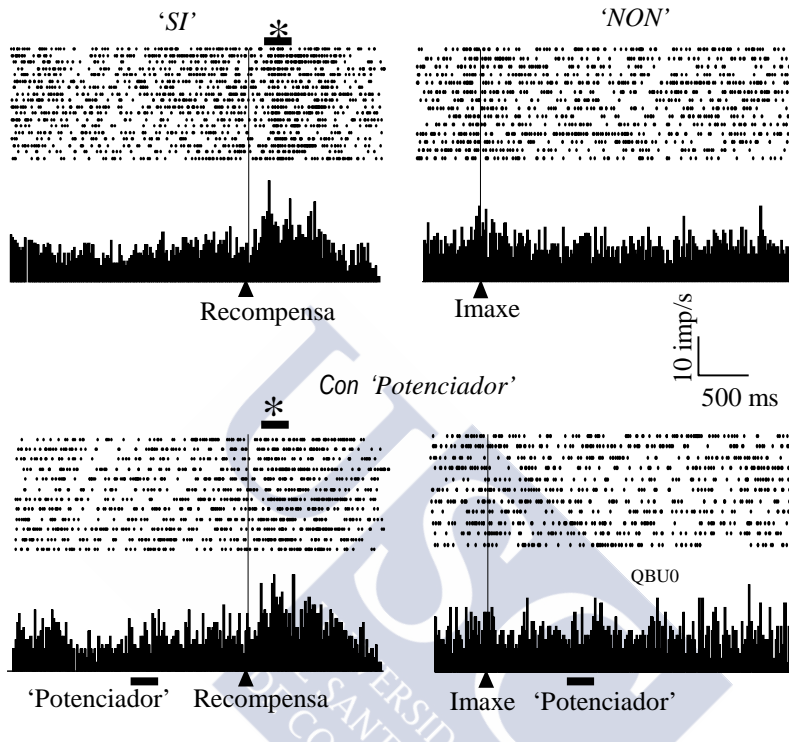


Figura 37: Exemplo dunha neurona relacionada coa obtención da recompensa. Ensaíos 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados coa recompensa, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa aparición da imaxe, dereita. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p < 0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o período de aparición do 'Potenciador'. Ancho de columna 20ms.

Durante o Control Motor estas neuronas mostraban cambios na actividade neuronal tras a presentación da recompensa (ANOVA, $P < 0.05$). Non se atoparon diferenzas significativas entre as condicións 'Si' con e sen 'Potenciador' durante o Control Motor (ANOVA, $P > 0.05$).

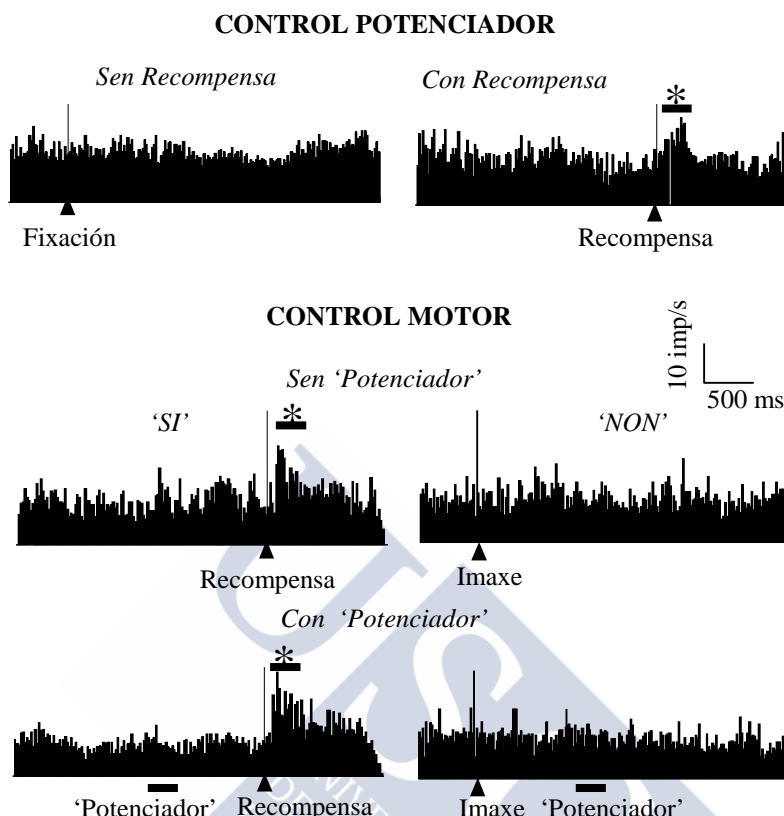


Figura 38: Arriba, poboación de neuronas na amígdala durante o Control Potenciador, ensaios sen obtención de recompensa, esquerda; ensaios onde se obtén recompensa, dereita. $N=15$, Nº Trials: 201. Abaixo, poboación de neuronas na amígdala durante o Control Motor, ensaios 'Si' con e sen 'Potenciador' alineados coa obtención da recompensa, esquerda; ensaios 'Non' con e sen 'Potenciador' alineados coa presentación da imaxe, dereita. $N=15$, número de trials: 240. A barra horizontal marcada con un (*) indica un incremento de actividade significativo con respecto a actividade basal (ANOVA, $p<0.05$). A barra horizontal cerca do eixe de abscisas indica o

Durante o Control Potenciador, estas neuronas mostraban cambios na actividade neuronal tras a presentación da recompensa en ausencia da estimulación visual (ANOVA, $p<0.05$). A duración media do cambio da actividade durante os dous Controis foi de 395 ms.



Olimpia Valencia López (Baltar, Ourense, 14 de decembro de 1898- Vigo, Pontevedra, xullo de 1987) foi a primeira médica xinecóloga galega.

V.DISCUSIÓN

Olimpia Valencia foi a primeira galega licenciada en Medicina pola Universidade de Santiago de Compostela. Ao rematar os estudos, a influencia dos catedráticos da época que pensaban que unha muller non podía tratar médicamente aos homes, fixo que se dedicase a cuestións relativas á maternidade, inclinándose pola especialización en Xinecoloxía. Muller con inquietudes culturais e vencellada a Galicia, sufriu durante a guerra e o franquismo acusacións e detencións por pertencer ao Partido Galeguista. Olimpia foi fundadora da Academia Médico-Cirúrxica de Vigo e da Alianza Francesa desta cidade e seguiu a traballar con máis de oitenta anos na súa consulta privada, na liña dunha vida adicada á profesión e ao estudo.

V.DISCUSIÓN

En este traballo analizouse a actividade das neuronas de diferentes áreas cerebrais durante a realización dunha tarefa que contiña estimulación visual abstracta e un estímulo ‘Potenciador’. Tamén se requería unha resposta motora por parte dos animais e se administraba recompensa se a tarefa se realizaban correctamente. Por iso, esta tarefa permitiunos estudar a actividade relacionada co procesamento visual de imaxes abstractas, co control e a execución dunha acción motora, o procesamento de recompensa e de estímulos predictivos da obtención de recompensa e finalmente a actividade asociada á presentación dun estímulo ‘Potenciador’. Tamén puidemos analizar o efecto dun estímulo ‘Potenciador’ sobre a actividade neuronal cando se presentaba xunto con imaxes asociadas á recompensa (‘Si’) e con imaxes non relacionadas coa obtención de recompensa (‘Non’).

Para executar correctamente a tarefa o animal tiña que procesar a imaxe visual, diferenciar o seu significado e executar ou evitar a realización dun movemento coa finalidade de obter unha recompensa, nalgúns casos dobre recompensa (cando aparecía o ‘Potenciador’).

Os rexistros extracelulares realizados serviron para determinar que estruturas participan na detección de estímulos relevantes. Dende un punto de vista anatómico, a nosa técnica presenta limitacións para determinar con exactitude o lugar onde se atopan as neuronas rexistradas. Sen embargo, combinado técnicas histolóxicas cos datos funcionais obtidos durante a análise de datos puidemos comprobar con bastante exactitude a localización das neuronas rexistradas.

O emprego de forma conxunta de técnicas electrofisiolóxicas, con procedementos conductuais deseñados especialmente para illar os distintos procesos sensoriais, motores e cognitivos presentes na execución destas tarefas, permitíronnos clasificar as diferentes neuronas según o seu perfil de actividade (Táboa 1).

1.Actividade neuronal en PMd

1.1.Neuronas relacionadas co estímulo visual

As neuronas denominadas *neuronas visuais* mostraron cambios na súa actividade relacionados co compoñente visual da tarefa, xa que incrementaban a súa frecuencia de descarga despois da aparición da imaxe abstracta, tanto nos ensaios 'Si' como nos ensaios 'Non' (Figuras 15 e 16). Esta actividade tamén aparecía durante o Control Motor, pero desaparecía no Control do Potenciador (Figura 17), onde ao animal non se lle presentaba ningunha imaxe abstracta. Isto suxire que a actividade rexistrada nestas neuronas está relacionada exclusivamente co procesamento de estímulos visuais e non con outros aspectos da tarefa, tales como a actividade motora ou co procesamento da recompensa.

Kubota e Hamada (1978) foron os primeiros en falar das respostas a estímulos visuais na corteza PMd (Kubota e Hamada, 1978). Estudos posteriores tamén describiron respostas das neuronas na corteza PMd ante información sensorial visual (Kurata, 1994; Weinrich e Wise, 1982). Ademais, en varios estudos observouse que neuronas da corteza PMd relacionábanse co procesamento visual, o que involucra esta estrutura no procesamento de estímulos sensoriais relevantes (Fogassi e cols., 1999; Matelli e cols., 1998).

Para poder responder de maneira eficiente ao entorno, o cerebro ten que actuar rapidamente, detectando aqueles estímulos máis relevantes, e extraendo a información necesaria para construír a resposta. Dado que unha gran parte dos nosos comportamentos son visuomotores, a actividade neuronal xerada polos estímulos visuais, e en concreto por aqueles estímulos visuais que superaron o filtro atencional, en moitos casos termina activando o sistema motor.

Cada vez que un novo estímulo visual se presenta, o noso sistema visual pon en marcha o proceso de categorización, que se completará ao longo de distintas etapas dentro e fora do sistema visual (Ashby e Spiering, 2004; Freedman e cols., 2002; Merchant e cols., 1997; Nomura e cols., 2004). Nalgún momento desta cadea de categorización iniciase a decisión motora, activando a sinal que viaxará ás cortezas premotora e a motora (M1) que ordenarán o movemento.

De forma habitual, necesitamos a visión para iniciar e guiar movementos dirixidos a metas, como pode ser pulsar a palanca tras a aparición dun determinado estímulo visual. Para levar a cabo un movemento dirixido a un obxectivo, é necesario recabar toda a información necesaria para realizar a acción de forma correcta.

Un estudio de Mak and Hallet (Mak e Hallett, 2013) con Estimulación Magnética Transcranial (EMT) analizou os cambios excitatorios e inhibitorios na corteza motora que se producen despois do entrenamiento con estímulos visuais externos de pacientes con EP, e suxiren que nunha soa sesión de entrenamiento con estímulos visuais externos conseguen mellorar a actividade dos circuitos inhibitorios do control do movemento, o que suxire que poderían promover a excitabilidade cortical mellorando as funcións motoras. O uso das sinais visuais para mellorar o movemento de persoas con déficits motores empleouse, principalmente, nos movementos secuenciais e na marcha.

Deste modo, comprobouse que en presenza de sinais visuais reducen o tempo de movemento, o tempo de transición entre submovementos e o número de erros na execución de movementos secuenciais (Arias e Cudeiro, 2008; Azulay e cols., 2006; Donovan e cols., 2011; Georgiou e cols., 1993; Griffin e cols., 2011; Jiang e Norman, 2006; Luessi e cols., 2012; Nieuwboer e cols., 2007). Tamén os movementos de proxección cara un obxecto co membro superior se benefician da presenza de información visual, e mellora o pico de velocidade, o tempo en alcanzar este pisco e diminúe de este modo o tempo necesario para alcanzar un obxecto (Kelly e cols., 2002; Majsak e cols., 1998).

No noso caso, dado que a tarefa tiña un importante compoñente visual, ligado a un acto motor, era lóxico atopar actividade relacionada coa presentación de estímulos visuais na corteza PMd.

1.2. Neuronas relacionadas coa acción motora.

O 18% das neuronas rexistradas na corteza PMd presentaron cambios na súa actividade relacionados co compoñente motor da tarefa (pulsado da palanca). Este grupo de neuronas mostraban un aumento da taxa de descarga ao redor do pulsado da palanca, polo que foron clasificadas como neuronas relacionadas coa

acción motora (Figura 18 e 19). Os nosos resultados conciden con estudos nos que se observa relación na corteza PMd coa execución de movementos.

Varios estudos neurofisiolóxicos mostran evidencias de que a corteza PMd xoga un papel fundamental na preparación de movementos e é fundamental para a aprendizaxe de tarefas motoras por condicionamento (Alexander e cols., 1990; Andersen e cols., 1985; Weinrich e Wise, 1982; Wise e cols., 1996). Nós utilizamos una tarefa de condicionamento operante na que utilizamos unha recompensa (zumo de mazá) como reforzo para a correcta execución da tarefa (pulsar a palanca).

A actividade motora implica moitas estruturas cerebrais. A corteza motora é crítica para a execución do movemento, mentres que o cerebelo é importante para a aprendizaxe motora e fundamental para o control do movemento guiado por estímulos visuais (Miles, Cerminara e cols., 2006; Stein e Glickstein, 1992). Diferentes estudos poñen de manifesto que o núcleo estriado e as conexións do núcleo estriado co cerebelo se debilitan en EP, o que leva a dificultades para que estes pacientes inicien movementos por si mesmos (Palmer e cols., 2010; Wu e cols., 2011), non obstante en estes pacientes a conectividade funcional entre corteza motora e o cerebelo fortalécense, polo tanto a presentarlle a estes pacientes estímulos visuais externos activaría ao cerebelo que a súa vez activaría a corteza motora para transformar a información visual en acción motora. Polo tanto o uso de estímulos visuais externos suxírese como un método de compensación en EP para mellorar o deterioro motor, a atención, substituíndo unha vía deficiente como a dos ganglios basais-corteza motora, por outra vía si dispoñible, corteza-cerebelo.

A corteza motora e a parte dorsal do estriado (núcleo caudado e putamen) son parte fundamental do procesamento motor (Alexander e Crutcher, 1990; Kalaska e cols., 1997) Aínda que o control cortical do movemento está ben documentado (Carmena e cols., 2003; Kalaska e cols., 1997; Lebedev e cols., 2008; Lebedev e cols., 2008; Rao e Donoghue, 2014; Taylor e cols., 2002), a interacción entre a corteza premotora e o estriado (Opris e cols., 2013) durante a execución dunha acción motora é aínda descoñecida.

A nosa tarefa requeria un importante control do movemento, tanto no aspecto de toma de decisión como de precisión no movemento. Ademais nos

nosos experimentos a estimulación visual actuaría como guía para desencadenar a acción motora, e facilitaría a activación das diferentes áreas cerebrais, entre elas a corteza PMd, encargadas de iniciar e levar a cabo unha acción motora. Este é un aspecto importante a ter en conta, pois a estimulación e información sensorial durante a realización de accións motoras mellora a execución das mesmas.

1.3. Neuronas con expectativa de recompensa e asociadas ao ‘Potenciador’ e neuronas sen expectativa de recompensa

Na actividade neuronal rexistrada na corteza PMd, atopamos un grupo de neuronas que se activan antes de que o animal obteña a recompensa, pero que non se activan naqueles ensaios nos que non se vai a recibir recompensa. Isto indica que estas neuronas predín ou están expectantes pola aparición dunha recompensa. Adicionalmente estas neuronas presentan a particularidade de que a súa activación previa a obtención da recompensa aumenta significativamente se ao animal se lle presenta o estímulo ‘Potenciador’, e dicir, un estímulo que lle avisa de que a recompensa non solo vai a aparecer senon que vai a ser maior (Figura 24 e 25). Por esta razón nós chamámoslle a este grupo *‘neuronas relacionadas coa expectativa de recompensa e asociadas ao ‘Potenciador’*. Os nosos resultados suxiren que as neuronas da corteza PMd codifican información acerca da proximidade temporal e da magnitude da recompensa que se vai a recibir.

Este grupo de neuronas clasificado como neuronas de expectativa e asociadas ao ‘Potenciador’ mostran a mesma resposta durante a condición experimental de Control Motor. Nesta condición o animal non ten que facer ningún movemento, e a activación que atopamos nestas neuronas está relacionado coa obtención da recompensa, xa que non realiza o pulsado da palanca.

No contexto da condición experimental Control Potenciador, a aparición do ‘Potenciador’ soamente, sen relación coa tarefa, non lle indica ao animal nin se vai a recibir recompensa ni se a cantidade que vai a recibir é maior, xa que a obtención da recompensa é ao azar. Baixo estas condicións estas neuronas cambian a súa actividade, pero solo despois de recibir a recompensa. Isto indica

que o ‘Potenciador’ por si solo non ten efecto sobre a actividade de estas neuronas.

O nosos resultados suxiren que na corteza PMd hai unha poboación de neuronas que indican a presenza de información relacionada coa recompensa e se activan ante a expectativa de obtela, antes de executar o movemento.

Adicionalmente, atopamos outro grupo de neuronas que se activan solo tras a obtención de recompensa (Figuras 21 e 22) e non antes. Tampouco eran activadas polo ‘Potenciador’. Estos resultados implican que pode haber actividade neuronal separada entre as diferentes poboación neuronais da corteza PMd, grupos de neuronas que conteñen información únicamente sobre a recompensa e a súa obtención e outras sobre a expectativa de recibir unha recompensa.

Son varios os estudos que atoparon que a actividade neuronal na corteza PMd está afectada pola presentación dunha recompensa (Hassani e cols., 2001; Platt e Glimcher, 1999; Roesch e Olson, 2003). Roesch e Olsen (2003), levaron a cabo estudos en monos onde se lles requería aos animais que realizan unha tarefa de memoria sinalando mediante sacadas que tipo de recompensa ían a obter, se grande ou pequena. Se ben atoparon actividade neuronal na corteza PMd relacionada coa obtención da recompensa, a interpretación que fan dos datos é que a actividade atopada estaría relacionada coa preparación do movemento para obter a recompensa, e non co procesamento da recompensa en si mesmo.

Na nosa tarefa atopamos actividade neuronal na corteza PMd relacionada coa recompensa tanto no momento de obtela como antes de recibila, o que non fai pensar que diferentes poboacións de neuronas estarían relacionadas no só coa recompensa, senón coa expectativa de obtela. Ademais atopamos actividade neuronal en esta estrutura relacionada coa recompensa durante o Control Motor e o Control Potenciador onde aos animais non se lles requería a realización de ningún movemento para obter a recompensa (os animais observaban a tarefa de forma pasiva e era o experimentador o que pulsaba a palanca), polo que cabería salientar a importancia da realización de ditos controis para poder separar o compoñente motor da tarefa da obtención da recompensa. Isto indica que a corteza PMd si que estaría relacionada coa recompensa sen necesidade de estar vinculada a unha acción motora para obtela.

2. Actividade neuronal no Putamen

2.1. Neuronas relacionadas coa acción motora e o ‘Potenciador’

As neuronas relacionadas coa acción motora e o ‘Potenciador’ mostraban cambios na frecuencia de descarga ao redor do pulsado da palanca. Ademais, nos ensaios onde se presentaba o ‘Potenciador’ observouse un aumento da actividade desas neuronas. Este aumento de actividade comezaba 856 ms de media antes de que os animais pulsasen a palanca (Figura 27 e 28).

A falta de activación destas neuronas durante a condición experimental de Control Motor demostra a súa implicación no acto do pulsado da palanca. Cando os animais non pulsan a palanca ante un ensaio ‘Si’ porque é o experimentador o que a pulsa non se atoparon cambios na actividade de esas neuronas (Figura 29).

Nos nosos experimentos, no caso do Control Motor, o animal non tiña que tomar a decisión de pulsar a palanca, aínda que se mantiña a relación entre imaxe e recompensa e imaxe e non obtención de recompensa.

Estudos realizados no noso grupo con experimentos onde se utilizaron tarefas visuomotoras en primates poñen de manifesto a implicación do putamen no control e execución motora (Romero e cols., 2008; Vicente e cols., 2012).

As múltiples conexións dos GB coa corteza motora poden ser o resultado da actividade motora atopada no putamen (Bolam e cols., 2000; Marchand, 2010). Tamén se describiu un procesamento secuencial da información motora, posto que a corteza motora precede á activación do núcleo estriado, e posteriormente procésase esa información motora e envíase de nova á corteza a través do tálamo e ao tronco encefálico (Crutcher e Alexander, 1990).

Un estudo recente (Santos e cols., 2014) realizou rexistros en primates de forma simultánea nas áreas corticais e no núcleo estriado de primates realizado unha tarefa visuomotora e mostraron que hai unha relación funcional e temporal entre a corteza sensoriomotora e o putamen no comportamento dos animais.

Estes resultados van na liña cos estudos que relaciona o putamen co procesamento de estímulos sensoriais (Kimura, 1986, 1992) e con traballos que poñen de manifesto a importancia do putamen na aprendizaxe asociativa, demostrando a relación deste núcleo na aprendizaxe das relacións entre os

estímulos e as súas consecuencias (Blázquez e cols., 2002; Bouziane e Boussaoud, 2003).

Por elo, resulta interesante ver como a información sensorial (imaxes ‘Si’ con ‘Potenciador’) facilitan a activación de este grupo de neuronas relacionadas coa acción o que contribuiría a remarcar a importancia do putamen na aprendizaxe asociativa e resaltar o uso de estímulos sensoriais para fortalecer a actividade neuronal e este núcleo.

2.2. Neuronas relacionadas coa recompensa e o ‘Potenciador’

Un 60% (N=94) das neuronas rexistradas no putamen modificaron a súa actividade tras a obtención da recompensa e aumentaron a súa actividade naqueles ensaios onde se presentaba o ‘Potenciador’ e foron clasificadas como ‘neuronas relacionadas coa recompensa e asociadas ao ‘Potenciador’ (Figuras 30 e 31).

O estudo de Tricomi e Lempert (Tricomi e Lempert, 2015) levado a cabo en humanos con resonancia magnética funcional, atopou que a tras a presentación do sinal visual aumentaba a actividade no putamen que era modulada polo valor esperado da recompensa. Tamén observaron que sinais que predín a obtención de recompensa producen unha maior activación no estriado que sinais que predín a non obtención de recompensa.

Estes resultados poñen de manifesto que un estímulo ‘Potenciador’ no putamen reflexa o valor dun resultado próximo e coñecido. No momento en que se se presenta o ‘Potenciador’ este grupo de neuronas do putamen rexistran o valor da próxima consecuencia, así como a historia de reforzo do ‘Potenciador’, no noso caso a obtención dunha dobre recompensa.

Esto relacionase coa hipótese de que o putamen é modulado por estímulos predictivos da recompensa (Bjork e Hommer, 2007; Ernst e cols., 2004; Gottfried e cols., 2003; Yacubian e cols., 2006; Montague e cols., 2006), xa que non só participaría no procesamento da recompensa senón tamén mostra sensibilidade ante aqueles estímulos que predín a posibilidade de obter unha recompensa, no caso da nosa tarefa, a posibilidade de obter unha recompensa maior.

Non atopamos actividade neuronal durante os estímulos visuais ‘Non’ que predín a non obtención da recompensa, isto podería deberse a que non producirían a suficiente activación para atopar actividade neuronal relacionada no putamen co compoñente negativo da nosa tarefa (non obter recompensa e tempo de espera ate o seguinte ensaio).

Ademais, cabe sinalar, que durante o Control Motor, desaparece o efecto do ‘Potenciador’ sobre a actividade neuronal deste grupo de neuronas. Isto podería deberse a que os animis durante o Control Motor non prestarían a mesma atención, xa que realizan a tarefa de forma pasiva. Por iso o efecto de estímulos predictivos no putamen cando non se ten que realizar a tarefa de forma activa, parece que diminúe o efecto do ‘Potenciador’ no noso caso.

3.Actividade neuronal rexistrada na amígdala

Nas neuronas rexistradas na amígdala atopamos un grupo de neuronas nas que a súa actividade se veu afectada pola presenza do estímulo ‘Potenciador’, e outras neuronas que non mostraron cambios ante a presentación deste estímulo pero que son sensibles á obtención da recompensa.

3.1.Neuronas relacionadas coa presentación do estímulo ‘Potenciador’

Na amígdala, atopamos unha poboación de neuronas (18, 25%) que mostrou sensibilidade ao ‘Potenciador’. A influencia do estímulo ‘Potenciador’ sobre a amígdala suxire que esta estrutura está levando a cabo un procesamento do valor emocional do estímulo presentado, e son moitos os estudos que avalan a hipótese da amígdala como encarga do procesamento do valor dos estímulos (Adolphs, 2010; LeDoux, 2003, 2000; Morrison e Salzman, 2010; Ousdal e cols., 2014; Paton e cols., 2006). Ademais a activación da amígdala durante a realización de tarefas de discriminación visual xa foi descrita con anterioridade (Nakamura e cols., 1992; Sanghera e cols., 1979) suxerindo a participación de esta estrutura no proceso de formación de categorías.

Este incremento na actividade neuronal da amígdala, ante un estímulo que é relevante, incrementa a eficacia das súas conexións cara as seguintes

estructuras encargadas do procesamento de información sensorial. No noso estudo, a asociación ou non asociación da recompensa con determinada imaxe conforma ensaios 'Si' onde o animal debe pulsar a palanca e ensaios 'Non' onde o animal non debe pulsar a palanca. Se este grupo de células da amígdala aumenta a súa frecuencia de descarga ante un estímulo asociado a dobre recompensa ao presentarse xunto coa imaxe abstracta 'Si', é posible que se activen os mecanismos de expectación para recibir una recompensa maior, aínda que non se modifica o programa motor que debe iniciar a execución do movemento para conseguir a recompensa (Fudge e cols., 2002; Price e cols., 1987; Russchen e cols., 1985).

Lesións selectivas de neuronas da amígdala en primates non humanos e o desenvolvemento de técnicas de imaxe de resonancia magnética (IRM), puxeron de manifesto que aínda que a amígdala xoga un papel fundamental no procesamento da recompensa, ou na aprendizaxe por recompensa ou por asociación entre estímulos, a súa participación é moito máis selectiva do que se creía nun principio (Malkova e cols., 1997; Thornton e cols., 1998).

O grupo de neuronas que nos denominamos 'relacionadas coa presentación do estímulo potenciador' na amígdala non só mostrou incremento significativo da frecuencia de descarga tras a presentación do estímulo visual (imaxe abstracta 'Si'), senón que se produxo unha diminución da actividade neuronal durante a presentación do estímulo 'Potenciador' seguido dun aumento da resposta tras a aparición do estímulo 'Potenciador' nos ensaios 'Si'. A complexidade de este perfil de actividade parece demostrar que a codificación das imaxes na amígdala non é puramente visual, senón que se está a realizar un procesamento conceptual ou emocional dos estímulos presentados.

O papel específico da amígdala en estes contextos parece ser o de vincular os estímulos ambientais inicialmente neutros co valor biolóxico na actualidade, guiando con elo a selección da resposta.

Estos resultados mostran que a amígdala ten un papel importante na asociación de estímulos co seu valor de recompensa, e indicaría que a amígdala é pode ser importante para identificar as características dos estímulos sensoriais.

3.2. *Neuronas relacionadas coa recompensa*

Por último, atopamos neuronas na amígdala que aumentaron a súa frecuencia de descarga tras a obtención da recompensa (Figura 36 e 37). Durante a realización do Control Motor e o Control do ‘Potenciador’ o animal recibía unha recompensa sen necesidade de realizar a tarefa (Control Motor), ou sen ter ningún estímulo previo ou posterior ao recibila (Control do ‘Potenciador’) Desta forma este grupo de neuronas presenta a mesma activación ante a presentación da recompensa durante a tarefa normal que durante as condicións control (Figura 29).

Son moitos os estudos que nos permitiron coñecer que a amígdala é un importante elemento do sistema de recompensa (Baxter e Murray, 2002; Bermudez e Schultz, 2010, 2012; Gaffan e cols., 1993; Hampton e cols., 2007; Montes-Lourido e cols., 2015; Rudebeck e cols., 2013).

Estudos con animais demostraron que a amígdala procesa información relaciona coa recompensa e codifica os estímulos predictivos durante a aprendizaxe por reforzo (Bermudez e Schultz, 2010, 2012, 2014; Nishijo e cols., 1988; Sanghera e cols., 1979; Zhang e cols., 2013). Son varios os estudos que atoparon como as neuronas da amígdala aumentaban a súa frecuencia de resposta ante estímulos como podían ser o sabor ou a visión de alimentos (Nishijo e cols., 1988; Sanghera e cols., 1979; Scott e cols., 1993). Ademais, lesións na amígdala causan deterioro no condicionamento por reforzo, así como dificultades para establecer asociacións a través de condicionamento clásico e operante (Everitt e cols., 1999; Parkinson e cols., 2000).

Sen embargo o noso grupo de neuronas ‘relacionadas ca recompensa’ non parece responder ante a expectativa da recompensa, pois o incremento da frecuencia da descarga aparece tras a obtención da recompensa, e non antes, aínda que podía ser anunciada polas imaxes ‘Si’ ou o estímulo ‘Potenciador’ que indicaría dobre recompensa.

A capacidade de buscar recompensas como metas é esencial para a supervivencia. As recompensas defínense operacionalmente como aqueles estímulos que reforzan positivamente no comportamento, é dicir, as recompensas aumentan a probabilidade de realizar unha conducta.

A amígdala podería ser a estrutura clave para establecer relacións entre estímulos ambientais e todaas aquelas estruturas cerebrais que poidan intervir no control directo da conducta.

A vista destes resultados podemos concluír que a corteza PMd é unha estrutura importante á hora de realizar unha transformación sensoriomotora dos estímulos e que dirixe un comportamento para a correcta realización dunha tarefa. Ademais a obtención dunha recompensa tamén modula a actividade neuronal de esta estrutura, xa que atopamos dous grupos de neuronas sensibles a ela. A activación neuronal, do grupo de neuronas relacionadas coa recompensa, tras a presentación do ‘Potenciador’ fainos pensar que a corteza premotora tamén axudaría a predicir a obtención de obter unha recompensa, no noso caso, unha recompensa maior cando se presenta o ‘Potenciador’. Isto suxire unha área relacionada coa expectativa de obter unha recompensa e sensible a estímulos predictivos relacionadas coa obtención ou non dunha recompensa. Aínda que a literatura científica apoia a hipótese de que a corteza PMd é sensible á obtención dunha recompensa, a interpretación está centrada naqueles casos nos que para obter a recompensa sexa necesario realizar un compoñente motor, entendendo a sensibilidade á recompensa como a motivación para realizar unha tarefa. Sen embargo, na noso caso, estas neuronas da corteza PMd sensibles á recompensa tamén mostraron actividade naqueles ensaios onde non se lle requería aos animais a realización de ningunha tarefa para obter a recompensa, polo que a corteza PMd non só estaría relacionada coa motivación para realizar unha tarefa, senón co procesamento da recompensa en si mesmo.

Na análise da actividade neuronal rexistrada no putamen, a nosa maior contribución é o efecto observado do estímulo ‘Potenciador’ sobre o grupo de neuronas relacionadas coa acción. A estimulación sensorial provocada pola aparición do estímulo ‘Potenciador’ podería estar a facilitar a activación de grupos de neuronas relacionadas coa acción, o que podería explicar porqué a utilización de estimulación sensorial, en aquelas persoas afectadas con patoloxías neurodexenerativas que afectan ao putamen, mellora os síntomas motores.

En canto a actividade rexistrada na amígdala, o grupo de neuronas sensibles á presentación da imaxe ‘Si’ e ao estímulo ‘Potenciador’ suxire un grupo de neuronas capaces de categorizar estímulos en función do seu valor, no

noso caso positivo, o que estaría en línea con estudos científicos anteriores onde se pon de manifesto a capacidade desta estrutura para codificar o valor da estimulación sensorial.





Antonia Ferrín Moreiras (Ourense, 13 de maio de 1914- Santiago de Compostela, 6 de agosto de 2009) foi unha importante matemática e astrónoma galega.

VI.CONCLUSIÓN

Antonia Ferrín foi unha estudante e traballadora infatigable, unha docente versátil ao longo de máis de cinco décadas dedicadas a esta labor. Foi pioneira en diferentes estudos da facultade de Matemáticas da Universidade de Santiago de Compostela, sendo a primeira muller en formar parte do seu cadro de profesores, en realizar traballos en astronomía e en defender unha tese doutoral sobre observación astronómica, titulada 'Observaciones de pasos por dos verticales. Sen embargo durante a Guerra Civil viu truncados os seus proxectos, foi denunciada e como consecuencia foi inhabilitada para desempeñar cargos directivos e afastada da docencia. Non foi ate 1940 cando conseguiu unha revisión da súa causa e a posterior anulación da sanción. As súas contribucións principais á Astronomía, realizadas no Observatorio de Santiago de Compostela, consisten en traballos sobre ocultacións estelares pola Lúa, estrelas dobres e medidas astrométricas. Dos seus tempos como observadora a pé de telescopio, Antonia Ferrín nunca olvidou, o intenso frío padecido baixo a cúpula durante as noites de inverno compostelán, sen a pobilidade de abrigarse cuns pantalóns, pois por aquel entón, eran unha prenda que non se consideraba feminina.

VI. CONCLUSIONES.

- Na corteza PMd, atopamos neuronas que modifican a súa actividade tras a aparición dun 'Potenciador' e tras a obtención dunha recompensa. Isto suxire a existencia de neuronas que se activan tanto ante os estímulos que predín recompensa, como ante o procesamento da recompensa.
- O 'Potenciador' ten efecto sobre as neuronas relacionadas coa acción motora no putamen. Os nosos resultados suxiren que o putamen pode estar implicado no efecto beneficioso que se observa tras aplicar estímulos sensoriais en pacientes con déficits motores.
- Na amígdala atopamos neuronas que non só son sensibles á estímulos visuais por si mesmos, senón que son sensibles tamén ao seu significado. Estas neuronas poderían tratarse de 'value neurons' xa descritas en esta estrutura. Este efecto vese incrementado pola aparición do 'Potenciador'.
- Os nosos resultados relacionan ademais a corteza PMd co procesamento sensoriomotor de estímulos que conteñen información sobre a acción dirixida a unha meta determinada.
- No putamen atopamos neuronas que modifican a súa actividade tras a aparición da recompensa. Isto suxire que o putamen non só está involucrado en actividades motoras, senón que tamén pode ter que ver na aprendizaxe asociativa entre estímulo visual e recompensa.

VI. CONCLUSIÓNS

- In the PMd cortex we found neurons that modify its activity after the appearance of an 'Enhancer' and after obtaining a reward. This suggests the existence of neurons that are activated both to stimuli that predict reward, as to the processing of reward.
- The 'Enhancer' has an effect on the neurons involved in motor action in the putamen. Our results suggest that the putamen may be involved in the beneficial effect observed after application of sensory stimuli in patients with motor deficits.
- We found neurons in the amygdala that not only are sensitive to visual stimuli by themselves, but they are also sensitive to the meaning. These neurons could be 'value neurons' as described previously in this structure. This effect is increased by the appearance of the 'Enhancer'.
- Our results related PMd cortex with the sensorimotor processing of stimuli that containing information about a specific goal directed action.
- We found in the putamen neurons that change their activity after the appearance of a reward. This suggests that the putamen is not only involved in motor activities, but can also play a role in associative learning between a visual stimulus and reward.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 42-61.
- Afanas'ev, S. V., Tolkunov, B. F., Rogatskaya, N. B., Orlov, A. A. e Filatova, E. V. (2004). Sequential rearrangements of the ensemble activity of putamen neurons in the monkey brain as a correlate of continuous behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 34(3), 251-258
- Agostino, R., Berardelli, A., Formica, A., Accornero, N. e Manfredi, M. (1992). Sequential arm movements in patients with parkinson's disease, huntington's disease and dystonia. *Brain : A Journal of Neurology*, 115, 1481-1495.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D. e DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119-146.
- Alexander, G. E. e Crutcher, M. D. (1990). Neural representations of the target (goal) of visually guided arm movements in three motor areas of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64(1), 164-178.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R. e Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Andersen, R. A., Essick, G. K., e Siegel, R. M. (1985). Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 230(4724), 456-458.
- Amaral, D. G., Price, J. L., Pitkanen, A. e Carmichael, S. T. (1992). Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*, , 1-66.
- Amaral, D. G., Behniea, H. e Kelly, J. L. (2003). Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience*, 118(4), 1099-1120.
- Aoki, S., Liu, A. W., Zucca, A., Zucca, S. e Wickens, J. R. (2015). Role of striatal cholinergic interneurons in set-shifting in the rat. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(25), 9424-9431.
- Aosaki, T., Graybiel, A. M. e Kimura, M. (1994). Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science (New York, N.Y.)*, 265(5170), 412-415.
- Apicella, P., Legallet, E. e Trouche, E. (1997). Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioral states. *Experimental Brain Research*, 116(3), 456-466.
- Applegate, C. D., Kapp, B. S., Underwood, M. D. e McNall, C. L. (1983). Autonomic and somatomotor effects of amygdala central N. stimulation in awake rabbits. *Physiology e Behavior*, 31(3), 353-360
- Arias, P. e Cudeiro, J. (2008). Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in parkinson's disease patients. *Experimental Brain Research*, 186(4), 589-601.

- Armony, J. L., Servan-Schreiber, D., Romanski, L. M., Cohen, J. D. e LeDoux, J. E. (1997). Stimulus generalization of fear responses: Effects of auditory cortex lesions in a computational model and in rats. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 7(2), 157-165.
- Aron, A. R. e Poldrack, R. A. (2006). Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: Role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(9), 2424-2433.
- Arias, P. e Cudeiro, J. (2008). Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in parkinson's disease patients. *Experimental Brain Research*, 186(4), 589-601.
- Ashby, F. G. e Spiering, B. J. (2004). The neurobiology of category learning. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2), 101-113.
- Azulay, J. P., Mesure, S. e Blin, O. (2006). Influence of visual cues on gait in parkinson's disease: Contribution to attention or sensory dependence? *Journal of the Neurological Sciences*, 248(1-2), 192-195.
- Azulay, J. P., Van Den Brand, C., Mestre, D., Blin, O., Sangla, I., Pouget, J. e Serratrice, G. (1996). Automatic motion analysis of gait in patients with parkinson disease: Effects of levodopa and visual stimulations. [Analyse cinématique de la marche du parkinsonien: effets de la levodopa et de stimulations visuelles] *Revue Neurologique*, 152(2), 128-134.
- Bagley, S., Kelly, B., Tunnicliffe, N., Turnbull, G. I. e Walker, J. M. (1991). The effect of visual cues on the gait of independently mobile parkinson's disease patients. *Physiotherapy*, 77(6), 415-420.
- Balleine, B. W. e Dickinson, A. (1998). Goal-directed operante action: Contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37(4-5), 407-419.
- Barbas, H. (1993). Organization of cortical afferent input to orbitofrontal areas in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 56(4), 841-864.
- Barbas, H. (1995). Anatomic basis of cognitive-emotional interactions in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19(3), 499-510.
- Baroni, A., Benvenuti, F., Fantini, L., Pantaleo, T. e Urbani, F. (1984). Human ballistic arm abduction movements: Effects of L-dopa treatment in parkinson's disease. *Neurology*, 34(7), 868-876.
- Basaglia-Pappas, S., Laterza, M., Borg, C., Richard-Mornas, A., Favre, E. e Thomas-Anterion, C. (2013). Exploration of verbal and non-verbal semantic knowledge and autobiographical memories starting from popular songs in alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics / IPA*, 25(5), 785-795.
- Baxter, M. G. e Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews.Neuroscience*, 3(7), 563-573.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R. e Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(13), 5473-5481.
- Bermudez, M. A. e Schultz, W. (2010a). Responses of amygdala neurons to positive reward-predicting stimuli depend on background reward (contingency) rather than stimulus-reward pairing (contiguity). *Journal of Neurophysiology*, 103(3), 1158-1170.

- Bermudez, M. A. e Schultz, W. (2010b). Reward magnitude coding in primate amygdala neurons. *Journal of Neurophysiology*, 104(6), 3424-3432.
- Bermudez, M. A., Gobel, C. e Schultz, W. (2012). Sensitivity to temporal reward structure in amygdala neurons. *Current Biology : CB*, 22(19), 1839-1844.
- Berridge, K. C. e Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research.Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E. e Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 65-73.
- Betz, W. (1874). Anatomischer nachweis zweier gehirncentra. *Zentralbl Med Wiss*, 12(578,595)
- Bjork, J. M. e Hommer, D. W. (2007). Anticipating operantly obtained and passively-received rewards: A factorial fMRI investigation. *Behavioural Brain Research*, 177(1), 165-170.
- Blazquez, P. M., Fujii, N., Kojima, J. e Graybiel, A. M. (2002). A network representation of response probability in the striatum. *Neuron*, 33(6), 973-982.
- Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A. e Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*, 196 (Pt 4)(Pt 4), 527-542.
- Brand, M., Grabenhorst, F., Starcke, K., Vandekerckhove, M. M. e Markowitsch, H. J. (2007). Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: Evidence from patients with urbach-wiethe disease. *Neuropsychologia*, 45(6), 1305-1317.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde: In ihren prinzipien dargestellt auf grund des zellenbaues* Ja Barth.
- Brothie, P., Iansek, R. e Horne, M. K. (1991). Motor function of the monkey globus pallidus. 2. cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain : A Journal of Neurology*, 114, 1685-1702.
- Brown, H. D., Baker, P. M. e Ragozzino, M. E. (2010). The parafascicular thalamic nucleus concomitantly influences behavioral flexibility and dorsomedial striatal acetylcholine output in rats. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(43), 14390-14398.
- Burger, A. A., Gross, C. G. e Rocha-Miranda, C. E. (1974). Effects of ventral putamen lesions on discrimination learning by monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 86(3), 440-446.
- Caminiti, R., Ferraina, S. e Johnson, P. B. (1996). The sources of visual information to the primate frontal lobe: A novel role for the superior parietal lobule. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 6(3), 319-328.
- Campos, M., Breznen, B., Bernheim, K. e Andersen, R. A. (2005). Supplementary motor area encodes reward expectancy in eye-movement tasks. *Journal of Neurophysiology*, 94(2), 1325-1335.
- Cantello, R., Gianelli, M., Bettucci, D., Civardi, C., De Angelis, M. S. e Mutani, R. (1991). Parkinson's disease rigidity: Magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*, 41(9), 1449-1456.
- Carmena, J. M., Lebedev, M. A., Crist, R. E., O'Doherty, J. E., Santucci, D. M., Dimitrov, D. F., . . . Nicolelis, M. A. (2003). Learning to control a brain-

- machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biology*, 1(2), E42.
- Cheng, K., Saleem, K. S. e Tanaka, K. (1997). Organization of corticostriatal and corticoamygdalar projections arising from the anterior inferotemporal area TE of the macaque monkey: A phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(20), 7902-7925.
- Corbit, L. H., Muir, J. L. e Balleine, B. W. (2001). The role of the nucleus accumbens in operante conditioning: Evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(9), 3251-3260.
- Corbit, L. H., Muir, J. L. e Balleine, B. W. (2003). Lesions of mediodorsal thalamus and anterior thalamic nuclei produce dissociable effects on operante conditioning in rats. *The European Journal of Neuroscience*, 18(5), 1286-1294.
- Coricelli, G., Critchley, H. D., Joffily, M., O'Doherty, J. P., Sirigu, A. e Dolan, R. J. (2005). Regret and its avoidance: A neuroimaging study of choice behavior. *Nature Neuroscience*, 8(9), 1255-1262.
- Cromwell, H. C., Hassani, O. K. e Schultz, W. (2005). Relative reward processing in primate striatum. *Experimental Brain Research*, 162(4), 520-525.
- Crystal, H. A., Grober, E. e Masur, D. (1989). Preservation of musical memory in alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52(12), 1415-1416.
- Cuddy, L. L. e Duffin, J. (2005). Music, memory, and alzheimer's disease: Is music recognition spared in dementia, and how can it be assessed? *Medical Hypotheses*, 64(2), 229-235.
- Cunnington, R., Iansek, R., Bradshaw, J. L. e Phillips, J. G. (1995). Movement-related potentials in parkinson's disease. presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain : A Journal of Neurology*, 118, 935-950.
- Dauer, W. e Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909.
- De Dreu, M. J., van der Wilk, A. S., Poppe, E., Kwakkel, G. e van Wegen, E. E. (2012). Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with parkinson's disease: A meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism e Related Disorders*, 18 Suppl 1, S114-9.
- Delgado, M. R., Locke, H. M., Stenger, V. A. e Fiez, J. A. (2003). Dorsal striatum responses to reward and punishment: Effects of valence and magnitude manipulations. *Cognitive, Affective e Behavioral Neuroscience*, 3(1), 27-38.
- DeLong, M. R. e Georgopoulos, A. P. (2011). Motor functions of the basal ganglia. *Comprehensive Physiology*,
- DeLong, M. R. e Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, 64(1), 20-24.
- Dickinson, A. e Balleine, B. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning e Behavior*, 22(1), 1-18.

- Donovan, S., Lim, C., Diaz, N., Browner, N., Rose, P., Sudarsky, L. R., . . . Simon, D. K. (2011). Laserlight cues for gait freezing in parkinson's disease: An open-label study. *Parkinsonism e Related Disorders*, 17(4), 240-245.
- Dum, R. P. e Strick, P. L. (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiology & Behavior*, 77(4-5), 677-682.
- Dushanova, J. e Donoghue, J. (2010). Neurons in primary motor cortex engaged during action observation. *The European Journal of Neuroscience*, 31(2), 386-398.
- Ernst, M., Nelson, E. E., McClure, E. B., Monk, C. S., Munson, S., Eshel, N., e Pine, D. S. (2004). Choice selection and reward anticipation: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 42(12), 1585-1597.
- Everitt, B. J., Morris, K. A., O'Brien, A. e Robbins, T. W. (1991). The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: Further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience*, 42(1), 1-18.
- Everitt, B. J., Parkinson, J. A., Olmstead, M. C., Arroyo, M., Robledo, P. e Robbins, T. W. (1999). Associative processes in addiction and reward. the role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 412-438.
- Everitt, B. J. e Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1481-1489.
- Fernandez-Del-Olmo, M., Bello, O., Lopez-Alonso, V., Marquez, G., Sanchez, J. A., Morenilla, L. e Valls-Sole, J. (2013). The effects of startle and non-startle auditory stimuli on wrist flexion movement in parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 548, 56-60.
- Filatova, E. V., Orlov, A. A., Tolkunov, B. F. e Afanas'ev, S. V. (2004). The differentiating activity of monkey putamen neurons during performance of alternative spatial selection. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 34(3), 243-249.
- Flaherty, A. W. e Graybiel, A. M. (1993). Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: Experimental evidence in the squirrel monkey. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 13(3), 1120-1137.
- Fogassi, L., Raos, V., Franchi, G., Gallese, V., Luppino, G. e Matelli, M. (1999). Visual responses in the dorsal premotor area F2 of the macaque monkey. *Experimental Brain Research*, 128(1-2), 194-199.
- Fornazzari, L., Castle, T., Nadkarni, S., Ambrose, M., Miranda, D., Apanasiewicz, N. e Phillips, F. (2006). Preservation of episodic musical memory in a pianist with alzheimer disease. *Neurology*, 66(4), 610-611.
- Forssberg, H., Johnels, B. e Steg, G. (1984). Is parkinsonian gait caused by a regression to an immature walking pattern? *Advances in Neurology*, 40, 375-379.
- Freedman, D. J., Riesenhuber, M., Poggio, T. e Miller, E. K. (2002). Visual categorization and the primate prefrontal cortex: Neurophysiology and behavior. *Journal of Neurophysiology*, 88(2), 929-941.
- Fudge, J. L., Kunishio, K., Walsh, P., Richard, C. e Haber, S. N. (2002). Amygdaloid projections to ventromedial striatal subterritories in the primate. *Neuroscience*, 110(2), 257-275.

- Gaffan, D. e Harrison, S. (1987). Amygdectomy and disconnection in visual learning for auditory secondary reinforcement by monkeys. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 7(8), 2285-2292.
- Gaffan, D., Murray, E. A. e Fabre-Thorpe, M. (1993). Interaction of the amygdala with the frontal lobe in reward memory. *The European Journal of Neuroscience*, 5(7), 968-975.
- Gattass, R., Galkin, T. W., Desimone, R. e Ungerleider, L. G. (2014). Subcortical connections of area V4 in the macaque. *The Journal of Comparative Neurology*, 522(8), 1941-1965.
- Georgiou, N., Iansek, R., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., Mattingley, J. B. e Bradshaw, J. A. (1993). An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. *Brain : A Journal of Neurology*, 116, 1575-1587.
- Georgopoulos, A. P., Kalaska, J. F., Caminiti, R. e Massey, J. T. (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2(11), 1527-1537.
- Ghashghaei, H. T. e Barbas, H. (2002). Pathways for emotion: Interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience*, 115(4), 1261-1279.
- Godschalk, M., Lemon, R. N., Kuypers, H. G. e van der Steen, J. (1985). The involvement of monkey premotor cortex neurones in preparation of visually cued arm movements. *Behavioural Brain Research*, 18(2), 143-157.
- Godschalk, M., Lemon, R. N., Nijs, H. G. e Kuypers, H. G. (1981). Behaviour of neurons in monkey peri-arcuate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Experimental Brain Research*, 44(1), 113-116.
- Gonzales, K. K., Pare, J. F., Wichmann, T. e Smith, Y. (2013). GABAergic inputs from direct and indirect striatal projection neurons onto cholinergic interneurons in the primate putamen. *The Journal of Comparative Neurology*, 521(11), 2502-2522.
- Gothard, K. M. (2014). The amygdalo-motor pathways and the control of facial expressions. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 43.
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J. e Dolan, R. J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5636), 1104-1107.
- Graybiel, A. M. (1995). Building action repertoires: Memory and learning functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(6), 733-741.
- Graziano, M. S. e Gross, C. G. (1993). A bimodal map of space: Somatosensory receptive fields in the macaque putamen with corresponding visual receptive fields. *Experimental Brain Research*, 97(1), 96-109.
- Graziano, M. S., Hu, X. T. e Gross, C. G. (1997). Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 77(5), 2268-2292.
- Griffin, H. J., Greenlaw, R., Limousin, P., Bhatia, K., Quinn, N. P. e Jahanshahi, M. (2011). The effect of real and virtual visual cues on walking in parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258(6), 991-1000.

- Halsband, U. e Passingham, R. E. (1985). Premotor cortex and the conditions for movement in monkeys (macaca fascicularis). *Behavioural Brain Research*, 18(3), 269-277.
- Hampton, A. N., Adolphs, R., Tyszka, M. J. e O'Doherty, J. P. (2007). Contributions of the amygdala to reward expectancy and choice signals in human prefrontal cortex. *Neuron*, 55(4), 545-555.
- Hassani, O. K., Cromwell, H. C. e Schultz, W. (2001). Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 85(6), 2477-2489.
- Hayden, J. S. (2007). Some enchanted evening. .like magic, a familiar song conjures up memories of a happier time. *Nursing*, 37(10), 42-43.
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K. e Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(2), 217-222.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M. e Usui, S. (1989). Functional properties of monkey caudate neurons. III. activities related to expectation of target and reward. *Journal of Neurophysiology*, 61(4), 814-832.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y. e Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological Reviews*, 80(3), 953-978.
- Holland, P. C. e Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(2), 65-73.
- Inase, M., Tokuno, H., Nambu, A., Akazawa, T. e Takada, M. (1999). Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: Comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Research*, 833(2), 191-201.
- Jaeger, D., Gilman, S. e Aldridge, J. W. (1995). Neuronal activity in the striatum and pallidum of primates related to the execution of externally cued reaching movements. *Brain Research*, 694(1-2), 111-127.
- Jiang, Y. e Norman, K. E. (2006). Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, 20(1), 36-45.
- Jones, E. G. e Wise, S. P. (1977). Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 175(4), 391-438.
- Jones, E. G., Coulter, J. D., Burton, H. e Porter, R. (1977). Cells of origin and terminal distribution of corticostriatal fibers arising in the sensory-motor cortex of monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 173(1), 53-80.
- Kalaska, J. F. e Crammond, D. J. (1992). Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science (New York, N.Y.)*, 255(5051), 1517-1523.
- Kalaska, J. F., Scott, S. H., Cisek, P. e Sergio, L. E. (1997). Cortical control of reaching movements. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(6), 849-859.
- Kelly, V. E., Hyngstrom, A. S., Rundle, M. M. e Bastian, A. J. (2002). Interaction of levodopa and cues on voluntary reaching in parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 17(1), 38-44.
- Kimura, M. (1986). The role of primate putamen neurons in the association of sensory stimuli with movement. *Neuroscience Research*, 3(5), 436-443.

- Kimura, M. (1992). Behavioral modulation of sensory responses of primate putamen neurons. *Brain Research*, 578(1-2), 204-214.
- Kimura, M., Rajkowski, J. e Evarts, E. (1984). Tonically discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(15), 4998-5001.
- Kirsch, I., Lynn, S. J., Vigorito, M. e Miller, R. R. (2004). The role of cognition in classical and operant conditioning. *Journal of Clinical Psychology*, 60(4), 369-392.
- Kish, S. J., Shannak, K. e Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic parkinson's disease. pathophysiologic and clinical implications. *The New England Journal of Medicine*, 318(14), 876-880.
- Kleine, B. U., Praamstra, P., Stegeman, D. F. e Zwarts, M. J. (2001). Impaired motor cortical inhibition in parkinson's disease: Motor unit responses to transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, 138(4), 477-483.
- Knutsson, E. (1972). An analysis of parkinsonian gait. *Brain : A Journal of Neurology*, 95(3), 475-486.
- Kubota, K. e Hamada, I. (1978). Visual tracking and neuron activity in the post-arcuate area in monkeys. *Journal De Physiologie*, 74(3), 297-312.
- Kunzle, H. (1978). An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in macaca fascicularis. *Brain, Behavior and Evolution*, 15(3), 185-234.
- Kurata, K. (1994). Information processing for motor control in primate premotor cortex. *Behavioural Brain Research*, 61(2), 135-142.
- Lancioni, G. E., O'Reilly, M. F., Singh, N. N., Sigafos, J., Grumo, G., Pinto, K. e Groeneweg, J. (2013). Assessing the impact and social perception of self-regulated music stimulation with patients with alzheimer's disease. *Research in Developmental Disabilities*, 34(1), 139-146.
- Lancioni, G. E., Singh, N. N., O'Reilly, M. F., Green, V. A., Ferlisi, G., Ferrarese, G., . . . Zonno, N. (2013). Self-regulated music stimulation for persons with alzheimer's disease: Impact assessment and social validation. *Developmental Neurorehabilitation*, 16(1), 17-26.
- Lang, A. E. e Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. first of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 339(15), 1044-1053.
- Lau, B. e Glimcher, P. W. (2007). Action and outcome encoding in the primate caudate nucleus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(52), 14502-14514.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- LeDoux, J. E., Cicchetti, P., Xagoraris, A. e Romanski, L. M. (1990). The lateral amygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 10(4), 1062-1069.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23(4-5), 727-738.
- Lebedev, M. A., O'Doherty, J. E. e Nicolelis, M. A. (2008). Decoding of temporal intervals from cortical ensemble activity. *Journal of Neurophysiology*, 99(1), 166-186.

- Lee, I. H., Seitz, A. R. e Assad, J. A. (2006). Activity of tonically active neurons in the monkey putamen during initiation and withholding of movement. *Journal of Neurophysiology*, 95(4), 2391-2403.
- Lee, S. J., Yoo, J. Y., Ryu, J. S., Park, H. K. e Chung, S. J. (2012). The effects of visual and auditory cues on freezing of gait in patients with parkinson disease. *American Journal of Physical Medicine e Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 91(1), 2-11.
- Legenstein, R., Chase, S. M., Schwartz, A. B. e Maass, W. (2010). A reward-modulated hebbian learning rule can explain experimentally observed network reorganization in a brain control task. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(25), 8400-8410.
- Lewis, B. (1878). On the comparative structure of the cortex cerebri. *Brain*, 1(1), 79-96.
- Lewis, G. N., Byblow, W. D. e Walt, S. E. (2000). Stride length regulation in parkinson's disease: The use of extrinsic, visual cues. *Brain : A Journal of Neurology*, 123 (Pt 10)(Pt 10), 2077-2090.
- Li, C. S., Huang, C., Constable, R. T. e Sinha, R. (2006). Imaging response inhibition in a stop-signal task: Neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(1), 186-192.
- Logan, G. D., Cowan, W. B. e Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: A model and a method. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 10(2), 276-291.
- Luessi, F., Mueller, L. K., Breimhorst, M. e Vogt, T. (2012). Influence of visual cues on gait in parkinson's disease during treadmill walking at multiple velocities. *Journal of the Neurological Sciences*, 314(1-2), 78-82.
- Malach, R. e Graybiel, A. M. (1986). Mosaic architecture of the somatic sensory-recipient sector of the cat's striatum. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 6(12), 3436-3458.
- Malkova, L., Gaffan, D. e Murray, E. A. (1997). Excitotoxic lesions of the amygdala fail to produce impairment in visual learning for auditory secondary reinforcement but interfere with reinforcer devaluation effects in rhesus monkeys. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(15), 6011-6020.
- Majsak, M. J., Kaminski, T., Gentile, A. M. e Flanagan, J. R. (1998). The reaching movements of patients with parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions. *Brain : A Journal of Neurology*, 121, 755-766.
- Mak, M. e Hallett, M. (2013). Effect of cued training on motor evoked potential and cortical silent period in people with parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 124(3), 545-550.
- Marchand, W. R. (2010). Cortico-basal ganglia circuitry: A review of key research and implications for functional connectivity studies of mood and anxiety disorders. *Brain Structure e Function*, 215(2), 73-96.
- Marsden, C. D. (1994). Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57(6), 672-681.

- Martin, J. P. e Hurwitz, L. J. (1962). Locomotion and the basal ganglia. *Brain*, 85(2), 261-276.
- Matelli, M., Luppino, G., Fogassi, L. e Rizzolatti, G. (1989). Thalamic input to inferior area 6 and area 4 in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 280(3), 468-488.
- Matsunami, H., Montmayeur, J. P. e Buck, L. B. (2000). A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature*, 404(6778), 601-604.
- Matsumura, M. e Kubota, K. (1979). Cortical projection to hand-arm motor area from post-arcuate area in macaque monkeys: A histological study of retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience Letters*, 11(3), 241-246.
- Merchant, H., Zainos, A., Hernandez, A., Salinas, E. e Romo, R. (1997). Functional properties of primate putamen neurons during the categorization of tactile stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 77(3), 1132-1154.
- Meynert, T. (1872). The brain of mammals. A *Manual*[197] A.Parent, F.Cicchetti, the *Current Model of Basal Ganglia of Histology*, Wood, New York, , 650-766.
- Miles, O. B., Cerminara, N. L. e Marple-Horvat, D. E. (2006). Purkinje cells in the lateral cerebellum of the cat encode visual events and target motion during visually guided reaching. *The Journal of Physiology*, 571, 619-637.
- Miller, E. K. e Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50(4), 381-425.
- Mishkin, M. e Oubre, J. (1976). Dissociation of deficits on visual memory tasks after inferior temporal and amygdala lesions in monkeys. *Soc. Neurosci. Abstr.*, , 2 1127.
- Mishkin, M. e Appenzeller, T. (1987). The anatomy of memory. *Scientific American*, 256(6), 80-89.
- Mitz, A. R., Godschalk, M. e Wise, S. P. (1991). Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: Activity during the acquisition of conditional motor associations. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 11(6), 1855-1872.
- Molina-Luna, K., Pekanovic, A., Rohrich, S., Hertler, B., Schubring-Giese, M., Rioult-Pedotti, M. S. e Luft, A. R. (2009). Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PloS One*, 4(9), e7082.
- Moll, L. e Kuypers, H. G. (1977). Premotor cortical ablations in monkeys: Contralateral changes in visually guided reaching behavior. *Science (New York, N.Y.)*, 198(4314), 317-319.
- Montague, P. R., King-Casas, B. e Cohen, J. D. (2006). Imaging valuation models in human choice. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 417-448.
- Montes-Lourido, P., Vicente, A. F., Bermudez, M. A. e Gonzalez, F. (2015). Neural activity in monkey amygdala during performance of a multisensory operant task. *Journal of Integrative Neuroscience*, , 1-15.
- Moran, D. W. e Schwartz, A. B. (1999). Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *Journal of Neurophysiology*, 82(5), 2676-2692.
- Morecraft, R. J., McNeal, D. W., Stilwell-Morecraft, K. S., Gedney, M., Ge, J., Schroeder, C. M. e van Hoesen, G. W. (2007). Amygdala interconnections

- with the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 500(1), 134-165.
- Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A. e Summers, J. J. (1994). The pathogenesis of gait hypokinesia in parkinson's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, 117, 1169-1181.
- Morrison, S. E., Saez, A., Lau, B. e Salzman, C. D. (2011). Different time courses for learning-related changes in amygdala and orbitofrontal cortex. *Neuron*, 71(6), 1127-1140.
- Morrison, S. E. e Salzman, C. D. (2010). Re-valuing the amygdala. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 221-230.
- Murray, E. A. e Mishkin, M. (1984). Severe tactual as well as visual memory deficits follow combined removal of the amygdala and hippocampus in monkeys. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 4(10), 2565-2580.
- Murray, E. A. e Mishkin, M. (1985). Amygdalectomy impairs crossmodal association in monkeys. *Science (New York, N.Y.)*, 228(4699), 604-606.
- Mushiake, H., Inase, M. e Tanji, J. (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *Journal of Neurophysiology*, 66(3), 705-718.
- Nakamura, R., Nagasaki, H. e Narabayashi, H. (1978). Disturbances of rhythm formation in patients with parkinson's disease: Part I. characteristics of tapping response to the periodic signals. *Perceptual and Motor Skills*, 46(1), 63-75.
- Nakamura, K., Mikami, A. e Kubota, K. (1992). Activity of single neurons in the monkey amygdala during performance of a visual discrimination task. *Journal of Neurophysiology*, 67(6), 1447-1463.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., . . . Hasegawa, N. (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 289-300.
- Nambu, A., Tokuno, H. e Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research*, 43(2), 111-117.
- Nauta, W. J. (1961). Fibre degeneration following lesions of the amygdaloid complex in the monkey. *Journal of Anatomy*, 95, 515-531.
- Neymotin, S. A., Chadderdon, G. L., Kerr, C. C., Francis, J. T. e Lytton, W. W. (2013). Reinforcement learning of two-joint virtual arm reaching in a computer model of sensorimotor cortex. *Neural Computation*, 25(12), 3263-3293.
- Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., van Wegen, E., Willems, A. M., . . . Lim, I. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in parkinson's disease: The RESCUE trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(2), 134-140.
- Nishijo, H., Ono, T. e Nishino, H. (1988). Single neuron responses in amygdala of alert monkey during complex sensory stimulation with affective significance. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 8(10), 3570-3583.

- Nomura, M., Ohira, H., Haneda, K., Iidaka, T., Sadato, N., Okada, T. e Yonekura, Y. (2004). Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: An event-related fMRI study. *Neuroimage*, 21(1), 352-363.
- Okada, K., Nishizawa, K., Fukabori, R., Kai, N., Shiota, A., Ueda, M., . . . Kobayashi, K. (2014). Enhanced flexibility of place discrimination learning by targeting striatal cholinergic interneurons. *Nature Communications*, 5, 3778.
- Opris, I., Santos, L., Gerhardt, G. A., Song, D., Berger, T. W., Hampson, R. E. e Deadwyler, S. A. (2013). Prefrontal cortical microcircuits bind perception to executive control. *Scientific Reports*, 3, 2285.
- Ousdal, O. T., Specht, K., Server, A., Andreassen, O. A., Dolan, R. J. e Jensen, J. (2014). The human amygdala encodes value and space during decision making. *Neuroimage*,
- Palmer, S. J., Li, J., Wang, Z. J. e McKeown, M. J. (2010). Joint amplitude and connectivity compensatory mechanisms in parkinson's disease. *Neuroscience*, 166(4), 1110-1118.
- Parkinson, J. A., Robbins, T. W. e Everitt, B. J. (2000). Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning. *The European Journal of Neuroscience*, 12(1), 405-413.
- Parthasarathy, H. B., Schall, J. D. e Graybiel, A. M. (1992). Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections: Analysis of the frontal eye field and the supplementary eye field in the macaque monkey. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 12(11), 4468-4488.
- Pastor-Bernier, A. e Cisek, P. (2011). Neural correlates of biased competition in premotor cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(19), 7083-7088.
- Paton, J. J., Belova, M. A., Morrison, S. E. e Salzman, C. D. (2006). The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. *Nature*, 439(7078), 865-870.
- Petrovich, G. D., Canteras, N. S. e Swanson, L. W. (2001). Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 38(1-2), 247-289.
- Paxinos, G., Huang, X. F. e Toga, A. W. (2000). The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates.
- Phelps, E. A. e LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175-187.
- Platt, M. L. e Glimcher, P. W. (1999). Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature*, 400(6741), 233-238.
- Pratt, W. E. e Mizumori, S. J. (1998). Characteristics of basolateral amygdala neuronal firing on a spatial memory task involving differential reward. *Behavioral Neuroscience*, 112(3), 554-570.
- Price, J. L., Russchen, F. T. e Amaral, D. G. (1987). The limbic region. II. the amygdaloid complex. *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, 5, 279-388.
- Rao, N. G., e Donoghue, J. P. (2014). Cue to action processing in motor cortex populations. *Journal of Neurophysiology*, 111(2), 441-453.

- Ravel, S., Legallet, E. e Apicella, P. (2003). Responses of tonically active neurons in the monkey striatum discriminate between motivationally opposing stimuli. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(24), 8489-8497.
- Rempel-Clower, N. L. e Barbas, H. (1998). Topographic organization of connections between the hypothalamus and prefrontal cortex in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 398(3), 393-419.
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning. it's not what you think it is. *The American Psychologist*, 43(3), 151-160.
- Rhodes, S. E. e Murray, E. A. (2013). Differential effects of amygdala, orbital prefrontal cortex, and prelimbic cortex lesions on goal-directed behavior in rhesus macaques. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(8), 3380-3389.
- Ridding, M. C., Inzelberg, R. e Rothwell, J. C. (1995). Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 37(2), 181-188.
- Rizzolatti, G., Scandolara, C., Matelli, M. e Gentilucci, M. (1981). Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. II. visual responses. *Behavioural Brain Research*, 2(2), 147-163.
- Roesch, M. R. e Olson, C. R. (2003). Impact of expected reward on neuronal activity in prefrontal cortex, frontal and supplementary eye fields and premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 90(3), 1766-1789.
- Rolls, E. T., Thorpe, S. J. e Maddison, S. P. (1983). Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 1. head of the caudate nucleus. *Behavioural Brain Research*, 7(2), 179-210.
- Romero, M. C., Bermudez, M. A., Vicente, A. F., Perez, R. e Gonzalez, F. (2008). Activity of neurons in the caudate and putamen during a visuomotor task. *Neuroreport*, 19(11), 1141-1145.
- Rudebeck, P. H., Mitz, A. R., Chacko, R. V. e Murray, E. A. (2013). Effects of amygdala lesions on reward-value coding in orbital and medial prefrontal cortex. *Neuron*, 80(6), 1519-1531.
- Russchen, F. T., Bakst, I., Amaral, D. G. e Price, J. L. (1985). The amygdalostratial projections in the monkey. an anterograde tracing study. *Brain Research*, 329(1-2), 241-257.
- Sagaspe, P., Schwartz, S. e Vuilleumier, P. (2011). Fear and stop: A role for the amygdala in motor inhibition by emotional signals. *Neuroimage*, 55(4), 1825-1835.
- Sanghera, M. K., Rolls, E. T. e Roper-Hall, A. (1979). Visual responses of neurons in the dorsolateral amygdala of the alert monkey. *Experimental Neurology*, 63(3), 610-626.
- Santos, L., Opris, I., Hampson, R., Godwin, D. W., Gerhardt, G. e Deadwyler, S. (2014). Functional dynamics of primate cortico-striatal networks during volitional movements. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 27.
- Sah, P., Faber, E. S., Lopez De Armentia, M. e Power, J. (2003). The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, 83(3), 803-834.
- Saint-Cyr, J. A., Ungerleider, L. G. e Desimone, R. (1990). Organization of visual cortical inputs to the striatum and subsequent outputs to the pallido-nigral complex in the monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 298(2), 129-156.

- Salzman, C. D. e Fusi, S. (2010). Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 33, 173-202.
- Schultz, W. e Romo, R. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. I. preparatory activity in the anterior striatum. *Experimental Brain Research*, 91(3), 363-384.
- Schultz, W. (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annual Review of Psychology*, 57, 87-115.
- Scott, T. R., Karadi, Z., Oomura, Y., Nishino, H., Plata-Salaman, C. R., Lenard, L., . . . Aou, S. (1993). Gustatory neural coding in the amygdala of the alert macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 69(6), 1810-1820.
- Scott, S. H., Gribble, P. L., Graham, K. M. e Cabel, D. W. (2001). Dissociation between hand motion and population vectors from neural activity in motor cortex. *Nature*, 413(6852), 161-165.
- Scott, S. H. (2003). The role of primary motor cortex in goal-directed movements: Insights from neurophysiological studies on non-human primates. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(6), 671-677.
- Simmons-Stern, N. R., Budson, A. E. e Ally, B. A. (2010). Music as a memory enhancer in patients with alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48(10), 3164-3167.
- Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J. F. e Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: A highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in Neurosciences*, 27(9), 520-527.
- Spiegler, B. J. e Mishkin, M. (1981). Evidence for the sequential participation of inferior temporal cortex and amygdala in the acquisition of stimulus-reward associations. *Behavioural Brain Research*, 3(3), 303-317.
- St Peter Pipkin, C. e Vollmer, T. R. (2009). Applied implications of reinforcement history effects. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 42(1), 83-103.
- Stein, J. F. e Glickstein, M. (1992). Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiological Reviews*, 72(4), 967-1017.
- Stern, E. A., Kincaid, A. E. e Wilson, C. J. (1997). Spontaneous subthreshold membrane potential fluctuations and action potential variability of rat corticostriatal and striatal neurons in vivo. *Journal of Neurophysiology*, 77(4), 1697-1715.
- Swanson, L. W. e Petrovich, G. D. (1998). What is the amygdala? *Trends in Neurosciences*, 21(8), 323-331.
- Takada, M., Tokuno, H., Nambu, A. e Inase, M. (1998). Corticostriatal input zones from the supplementary motor area overlap those from the contralateral rather than ipsilateral primary motor cortex. *Brain Research*, 791(1-2), 335-340.
- Taylor, D. M., Tillery, S. I. e Schwartz, A. B. (2002). Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5574), 1829-1832.
- Thompson, R. G., Moulin, C. J., Hayre, S. e Jones, R. W. (2005). Music enhances category fluency in healthy older adults and alzheimer's disease patients. *Experimental Aging Research*, 31(1), 91-99.

- Thornton, J. A., Malkova, L. e Murray, E. A. (1998). Rhinal cortex ablations fail to disrupt reinforcer devaluation effects in rhesus monkeys (macaca mulatta). *Behavioral Neuroscience*, 112(4), 1020-1025.
- Tkach, D., Reimer, J. e Hatsopoulos, N. G. (2007). Congruent activity during action and action observation in motor cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(48), 13241-13250.
- Tobler, P. N., Dickinson, A. e Schultz, W. (2003). Coding of predicted reward omission by dopamine neurons in a conditioned inhibition paradigm. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(32), 10402-10410.
- Tolman, E. C. e Honzik, C. H. (1930). Introduction and removal of reward, and maze performance in rats. *University of California Publications in Psychology*,
- Tremblay, L., Hollerman, J. R. e Schultz, W. (1998). Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 80(2), 964-977.
- Tricomi, E. e Lempert, K. M. (2015). Value and probability coding in a feedback-based learning task utilizing food rewards. *Journal of Neurophysiology*, 113(1), 4-13.
- Ueno, E., Yanagisawa, N. e Takami, M. (1993). Gait disorders in parkinsonism. A study with floor reaction forces and EMG. *Advances in Neurology*, 60, 414-418.
- Valls-Sole, J., Pascual-Leone, A., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., McShane, L. e Hallett, M. (1994). Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with parkinson's disease. *Neurology*, 44(4), 735-741.
- Vanstone, A. D., Cuddy, L. L., Duffin, J. M. e Alexander, E. (2009). Exceptional preservation of memory for tunes and lyrics: Case studies of amusia, profound deafness, and alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, 291-294.
- Vicente, A. F., Bermudez, M. A., Romero Mdel, C., Perez, R. e Gonzalez, F. (2012). Putamen neurons process both sensory and motor information during a complex task. *Brain Research*, 1466, 70-81.
- Wang, C., Wai, Y., Weng, Y., Yu, J. e Wang, J. (2008). The cortical modulation from the external cues during gait observation and imagination. *Neuroscience Letters*, 443(3), 232-235.
- Wang, K. S., McClure, J. P., Jr, Alselehdar, S. K. e Kanta, V. (2015). Direct and indirect pathways of the basal ganglia: Opponents or collaborators? *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 20.
- Watson, J. B. (1994). Psychology as the behaviorist views it. *Psychological Review*, 101(2), 248.
- Weinrich, M. e Wise, S. P. (1982). The premotor cortex of the monkey. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2(9), 1329-1345.
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews.Neuroscience*, 5(6), 483-494.

- Wise, S. P., di Pellegrino, G. e Boussaoud, D. (1996). The premotor cortex and nonstandard sensorimotor mapping. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 74(4), 469-482.
- Wittwer, J. E., Webster, K. E. e Hill, K. (2013). Effect of rhythmic auditory cueing on gait in people with alzheimer disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(4), 718-724.
- Wu, T., Wang, L., Hallett, M., Chen, Y., Li, K. e Chan, P. (2011). Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in parkinson's disease. *Neuroimage*, 55(1), 204-215.
- Yacubian, J., Glascher, J., Schroeder, K., Sommer, T., Braus, D. F. e Buchel, C. (2006). Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(37), 9530-9537.
- Yamada, H., Matsumoto, N. e Kimura, M. (2004). Tonically active neurons in the primate caudate nucleus and putamen differentially encode instructed motivational outcomes of action. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(14), 3500-3510.
- Yeterian, E. H. e Pandya, D. N. (1998). Corticostriatal connections of the superior temporal region in rhesus monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, 399(3), 384-402.
- Zare, M., Ebrahimi, A. A. e Birashk, B. (2010). The effects of music therapy on reducing agitation in patients with alzheimer's disease, a pre-post study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(12), 1309-1310.
- Zhang, W., Schneider, D. M., Belova, M. A., Morrison, S. E., Paton, J. J. e Salzman, C. D. (2013). Functional circuits and anatomical distribution of response properties in the primate amygdala. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(2), 722-733.

LISTA DE FIGURAS

Táboa 1: Clasificación das neuronas rexistradas nas diferentes áreas cerebrais durante a realización da tarefa.

Figura 1: Diferentes exemplos de estímulos ‘Potenciadores’.

Figura 2: Debuxo do cerebro de mono Rhesus (*Macaca mulatta*) mostrando a PMd.

Figura 3: Corte coronal do cerebro de mono Rhesus (*Macaca mulatta*) mostrando os Ganglios da Base.

Figura 4: Tipos neuronais no Putamen.

Figura 5: Esquema do paradigma conductual de condicionamento operante ou operante que se utilizou na nosa tarefa.

Figura 6: Estímulos utilizados na nosa tarefa.

Figura 7: Esquema da tarefa final.

Figura 8: Cronograma da tarefa final.

Figura 9: Debuxo esquemático mostrando o Control Motor

Figura 10: Debuxo esquemático mostrando o Control do ‘Potenciador’.

Figura 11: Raster dunha neurona para unha imaxe ‘Si’ sen ‘Potenciador’.

Figura 12: Sistema de discriminación tempo-amplitude.

Figura 13: Histograma dunha neurona sincronizado coa aparición da imaxe.

Figura 14: Seccións histolóxicas das diferentes estruturas cerebrais rexistradas.

Figura 15: Poboación de neuronas en PMd relacionadas coa presentación da imaxe durante a Tarefa Normal.

Figura 16: Exemplo dunha neurona en PMd relacionada coa presentación da imaxe

Figura 17: Poboación de neuronas en PMd relacionadas coa presentación da imaxe durante o Control do Potenciador e o Control Motor.

Figura 18: Poboación de neuronas en PMd relacionadas coa acción motora.

Figura 19: Exemplo dunha neurona en PMd relacionada coa acción motora

Figura 20: Poboación de neuronas en PMd relacionadas coa acción motora durante o Control do Potenciador e o Control Motor.

Figura 21: Poboación de neuronas en PMd relacionadas coa obtención da recompensa durante a Tarefa Normal

Figura 22: Exemplo dunha neurona da PMd relacionada coa obtención da recompensa.

Figura 23: Poboación de neuronas en PMd relacionadas coa obtención da recompensa durante o Control do Potenciador e o Control Motor.

Figura 24: Poboación de neuronas en PMd relacionadas coa expectativa da recompensa e asociadas ao 'Potenciador' durante a Tarefa Normal.

Figura 25: Exemplo dunha neurona en PMd relacionada coa expectativa da recompensa e asociada ao 'Potenciador'.

Figura 26: Poboación de neuronas en PMd relacionadas coa expectativa da recompensa e asociadas ao 'Potenciador' durante o Control Motor e o Control do Potenciador.

Figura 27: Poboación de neuronas do Putamen relacionadas coa acción motora e co 'Potenciador' durante a Tarefa Normal.

Figura 28: Exemplo dunha neurona no Putamen relacionadas coa acción motora e co 'Potenciador' durante a Tarefa Normal.

Figura 29: Poboación de neuronas do Putamen relacionadas coa acción motora e co 'Potenciador' durante o Control Motor e o Control do 'Potenciador'.

Figura 30: Poboación de neuronas do Putamen relacionadas coa obtención da recompensa e asociadas ao 'Potenciador' durante a Tarefa Normal.

Figura 31: Exemplo dunha neurona no Putamen relacionada coa obtención da recompensa e asociada ao 'Potenciador' durante a Tarefa Normal.

Figura 32: Poboación de neuronas do Putamen relacionadas coa obtención da recompensa e asociadas ao 'Potenciador' durante o Control Motor e o Control do Potenciador.

Figura 33: Poboación de neuronas da Amígdala relacionadas coa presentación do estímulo 'Potenciador' durante a realización da Tarefa Normal.

Figura 34: Exemplo dunha neurona na Amígdala relacionadas coa presentación do estímulo 'Potenciador' durante a realización da Tarefa Normal.

Figura 35: Poboación de neuronas na Amígdala relacionadas coa presentación do 'Potenciador' durante o Control Motor e o Control do Potenciador.

Figura 36: Poboación de neuronas da Amígdala relacionadas ca recompensa durante a Tarefa Normal.

Figura 37: Exemplo dunha neurona na Amígdala relacionadas coa recompensa durante a realización da Tarefa Normal.

Figura 38: Poboación de neuronas da amígdala relacionadas co procesamento da Recompensa durante o Control Motor e o Control do Potenciador.

